

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Chirurgische Therapieverfahren bei  
Pankreasschwanztumoren –  
Analyse klinisch-pathologischer Prognosefaktoren

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonas Raakow

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

**für Rebecca**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1. Epidemiologie .....	9
1.2. Ätiologie und Risikofaktoren.....	9
1.3. Anatomie.....	10
1.4. Pathologie .....	12
1.4.1. Exokrine Pankreastumoren .....	12
1.4.1.1. Duktales Adenokarzinom .....	13
1.4.1.2. Azinuszellkarzinom .....	13
1.4.1.3. Muzinöse Zystadenokarzinome .....	14
1.4.1.4. Intraduktal papillär-muzinöse Karzinome .....	14
1.4.1.5. Weitere Tumoren .....	15
1.4.2. Neuroendokrine Tumoren.....	16
1.5. Klassifikationssysteme .....	16
1.6. Klinische Symptome des linksseitigen Pankreaskarzinoms .....	17
1.7. Diagnostik .....	17
1.8. Therapie.....	19
1.8.1. Kurative Therapie .....	20
1.8.1.1. Operationen .....	20
1.8.1.2. Multiviszzerale Resektion .....	22
1.8.1.3. Lymphadenektomie.....	24
1.8.1.4. Adjuvante Chemotherapie.....	24
1.8.2. Palliative Therapie .....	24
1.9. Prognose.....	25
<b>2. Ziel der Arbeit und Fragestellung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
3.1. Auswahl der Patienten .....	28
3.2. Datenerfassung.....	29
3.3. Pathologie .....	29
3.4. Klinik und Überlebenszeiten.....	30
3.5. Statistik .....	31
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	33
4.2. Anamnese und präklinische Symptome .....	33
4.3. Vorerkrankungen und Voroperationen .....	36
4.4. Bildgebende Diagnostik .....	38
4.5. Laborchemische Diagnostik .....	39
4.6. Operationen .....	40
4.7. Multiviszzerale Resektion .....	41

4.8. Operationsdauer .....	45
4.9. Blutverlust .....	46
4.10. Histopathologische Ergebnisse .....	46
4.10.1. Pathologien .....	46
4.10.2. Tumorlokalisation und -größe .....	47
4.10.3. T-Stadium .....	48
4.10.4. Lymphknoten .....	48
4.10.5. M-Stadium .....	50
4.10.6. Grading .....	51
4.10.7. UICC-Stadium .....	51
4.10.8. Radikalität .....	52
4.10.9. Mikroinfiltration .....	52
4.11. Intraoperative Komplikationen .....	53
4.12. Postoperative Komplikationen .....	53
4.13. Revisionsoperationen .....	55
4.14. Perioperative Letalität .....	55
4.15. Intensivstations- und Krankenhausverweildauer .....	56
4.16. Nachbehandlung .....	57
4.17. Resektionsgruppen im Vergleich .....	58
4.18. Überleben .....	63
4.19. Prognosefaktoren des duktales Adenokarzinoms - univariate Analyse .....	65
4.20. Prognosefaktoren des duktales Adenokarzinoms - multivariate Analyse .....	79
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>80</b>
5.1. Patientenmerkmale .....	81
5.2. Diagnostik .....	83
5.3. Tumormerkmale - Histopathologie Ergebnisse .....	84
5.4. Therapie .....	89
5.5. Überleben .....	97
<b>6. Literatur .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>106</b>
7.1. Abkürzungsverzeichnis .....	106
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	107
7.3. Tabellenverzeichnis .....	108
7.4. Klassifikationssysteme .....	109
7.4.1. TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms .....	109
7.4.2. Postoperative Komplikationen .....	110
7.5. Datenerfassung .....	111
7.6. Geschichte der Pankreaschirurgie .....	114
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>115</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>116</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>117</b>

## Abstrakt

Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben nach wie vor eine schlechte Überlebensprognose. Dies gilt vor allem für das seltenere linksseitige Karzinom im Pankreasschwanz oder Pankreaskorpus. Aufgrund der späten Manifestation von krankheitsspezifischen Symptomen erfolgt die Diagnosestellung in den meisten Fällen bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Auch bei einer Tumordinfiltration der angrenzenden Strukturen oder Organe ist eine radikale Operation als einzige kurative Behandlung möglich.

Unter anderem um den Nutzen, die operativen Risiken und die Überlebensprognose solcher multiviszeraler Resektionen zu untersuchen, wurden für diese Arbeit 120 Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit einem Pankreaskarzinom im Pankreaskorpus oder -schwanz identifiziert, die zwischen 1989 und 2007 unter kurativer Behandlungsabsicht operiert wurden.

Das mediane Alter der 63 Männer und 57 Frauen lag bei 63,5 Jahren. Bei 79% der Tumoren handelte es sich um duktales Adenokarzinome, 13% waren endokrinen Ursprungs. 41% der Karzinome waren im Pankreaskorpus, 35% im Pankreasschwanz lokalisiert und die verbleibenden erstreckten sich multizentrisch über beide Bereiche. Der mediane Tumordurchmesser betrug 5cm. Zum Operationszeitpunkt befanden sich die Tumoren am häufigsten im UICC-Stadium 2b (44%), wobei zwei Drittel der Patienten Lymphknotenmetastasen aufwiesen und sich bei 21% bereits Fernmetastasen zeigten. Die häufigste durchgeführte Operation war die Pankreaslinksresektion (78%). Eine multiviszerale Resektion, um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen, erfolgte bei 60% der Patienten. Bei 20 Patienten erfolgte eine venöse und bei 13 Patienten eine arterielle Gefäßresektion, wobei bei 12 Patienten der Truncus coeliacus im Sinne einer *Appleby*-Operation reseziert wurde. Eine R0-Resektion wurde bei der Hälfte aller Operationen erreicht. Kein Patient verstarb intraoperativ, die perioperative Letalität betrug 5% und die postoperative Morbiditätsrate lag bei 43%. Bei 70% der Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom erfolgte eine adjuvante Chemotherapie. Das mediane Überleben aller Patienten betrug dabei 12,9 Monate mit einer 1- und 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,1% bzw. 21,5%. Patienten mit einem duktalem

Adenokarzinom erreichten ein medianes Überleben von 11,1 Monaten mit einer 1- und 5-Jahres Überlebenschance von 46,0% bzw. 10,4%. Tumoren, die eine multiviszerele Resektion erforderlich machten, zeigten sich signifikant häufiger multizentrisch verteilt, befanden sich in einem höheren Tumorstadium und zeigten häufiger bereits eine Mikroinfiltration in die Lymphgefäße. Eine multiviszerele Resektion führte zu einer signifikant längeren Operationszeit und zu einem höheren intraoperativen Blutverlust, jedoch nicht zu einer höheren Komplikationsrate im Vergleich mit einer Standardresektion. Als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben bei einem duktalem Adenokarzinom im linken Pankreas zeigten sich der präoperative CA 19-9 Wert, die Tumorgröße, das T-, M- und UICC-Stadium, das Tumorgrading, die LN-ratio, eine Lymphangiosis carcinomatosa, die Operationsdauer, durchgeführte Revisionsoperationen, die Länge des ITS-Aufenthalts, die Krankenhausverweildauer und eine adjuvante Chemotherapie. Als unabhängige Prognosefaktoren zeigten sich die Tumorgröße und eine durchgeführte adjuvante Chemotherapie.

Eine Tumorsektion ist die Therapie der Wahl bei einem Pankreaskorpus- oder Pankreasschwanzkarzinom. Bei einer Tumordinfiltration der angrenzenden Strukturen oder Organe sollte einer Resektion im Sinne einer multiviszerele Operation erfolgen, um eine lokale Tumorfreiheit und damit auch eine deutliche Prognoseverbesserung zu erreichen. Dies ist ohne einen signifikanten Anstieg der Morbidität oder Mortalität möglich. Auch eine zusätzliche venöse oder arterielle Gefäßresektion kann im Rahmen der Pankreasresektion sicher durchgeführt werden. Besonders die *Appleby*-Operation bietet bei selektierten Patienten mit einer Truncusinfiltration eine gute Therapiemöglichkeit mit einem operativen Risiko ähnlich der Standardresektion.

## Abstract

Patients with a pancreatic carcinoma of the body and tail of the pancreas have a dismal prognosis. Due to the late onset of disease-specific symptoms, patients frequently present in an advanced stage of the disease. Even if a tumor infiltration of adjacent structures or organs is given, radical extended surgery is the only curative treatment.

One of the aims of this work was to identify the benefits, the surgical risks and the survival prognosis of multivisceral pancreatic resections. Therefore we identified 120 patients of the Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin with a diagnosis of pancreatic cancer of the body or tail undergoing a resection with curative intent between 1989 and 2007.

The median age of the 63 men and 57 women was 63.5 years. 79% of tumors were ductal adenocarcinomas, 13% were endocrine origin. 41% of the tumors were located in the body of the pancreas, 35% in the pancreatic tail and the remaining extended multicentric. The median tumor size was 5cm. At time of surgery, the most common UICC tumor stage was 2b (44%), two thirds of patients showed lymph node involvement and distant liver metastases were found in 21% of the cases. The most common operation performed was the distal pancreatectomy (78%). 60% of the patients required a multivisceral pancreatic resection. Extended resection included portal vein resection in 20 patients and an arterial resection in 13 patients, with 12 patients undergoing an *Appleby* procedure with resection of the celiac trunk. R0 resection was achieved in half of all operations. No patient died during surgery, the perioperative mortality rate was 5% and the postoperative morbidity rate was 43%. The median survival of all patients was 12.9 months with a 1- and 5-year survival rate of 53.1% and 21.5%, respectively. Patients with ductal adenocarcinoma achieved a median survival of 11.1 months with a 1- and 5-year survival rate of 46.0% and 10.4%, respectively.

Multivisceral resected tumors extended significantly more often multicentric in the pancreas, were of higher tumor stage and were more likely to demonstrate lymphatic vessel infiltration. The duration of the operation was significantly longer and estimated blood loss was higher after multivisceral resections. The morbidity and mortality associated with extended resections was similar to a standard resection.

Preoperative CA 19-9 value, tumor size, T-, M- and UICC stage, tumor grade, LN ratio, lymphatic vessel infiltration, duration of operation, need for reoperation, length of ICU- and hospital stay, and adjuvant chemotherapy were predictive factor on univariate analysis for survival following resection for ductal adenocarcinoma. Tumor size and postoperative chemotherapy also reached significance as predictive factors in multivariate logistic regression.

Tumor resection is the treatment of choice for a carcinoma of the body or tail of the pancreas. Extended multivisceral resection is justified for patients with locally advanced disease with similar survival rates and without a significant increase in morbidity or mortality to those undergoing standard resection. Portal vein or arterial vessel resection can be performed securely. Especially the *Appleby* procedure offers a good treatment option for selected patients with an infiltration of the celiac trunk with a similar operative risk compared to a standard resection.

### 1. Einleitung

#### 1.1. Epidemiologie

In Deutschland werden jährlich etwa 13.000 Pankreaskarzinome diagnostiziert [1]. Dies entspricht einer Inzidenz von 7,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei Männern und von 5,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei Frauen [2]. Damit sind die Inzidenzen vergleichbar mit anderen westeuropäischen und nordamerikanischen Staaten und sind innerhalb der letzten Jahre relativ stabil geblieben [3, 4]. Das Pankreaskarzinom ist mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren bei Männern und von 76 Jahren bei Frauen eine Erkrankung des gehobenen Alters [1, 3]. Daher lässt sich vermuten, dass die Inzidenzen durch das zunehmende Alter der Bevölkerung ansteigen werden [5].

Aufgrund der schlechten Prognose liegt die Mortalität nahe an der Inzidenz. Damit ist zu erklären, dass das Pankeaskarziom zwar nur 2-3% aller Karzinome ausmacht, in Deutschland und Nordamerika jedoch der vierthäufigste zum Tode führende solide Tumor ist [1]. Weltweit versterben jährlich etwa 220.000 Menschen an der Erkrankung [4].

#### 1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unklar. Ein besonders gut evaluierter Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist der Nikotinkonsum. Raucher haben dabei ein rund zweifach erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken; etwa 25-30% der Karzinome des Pankreas sind auf den Konsum von Nikotin zurückzuführen [5, 6]. Jedoch sind hierbei besonders die Dauer und Intensität des Nikotinkonsums entscheidend. Einige Autoren gehen davon aus, dass durch den Rückgang der Zigarrettenraucher in den westlichen Industrienationen durch verschärfte Nichtrauchererschutzgesetze auch die Inzidenz der Pankreaskarzinome in diesen Regionen abnehmen wird [7].

Ein weiterer sicherer Risikofaktor ist die familiäre Disposition. Wie kürzlich in einer großen Metaanalyse gezeigt werden konnte, erhöht sich durch familiäre Vorbelastung das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms des Pankreas um annähernd das Zweifache [8].

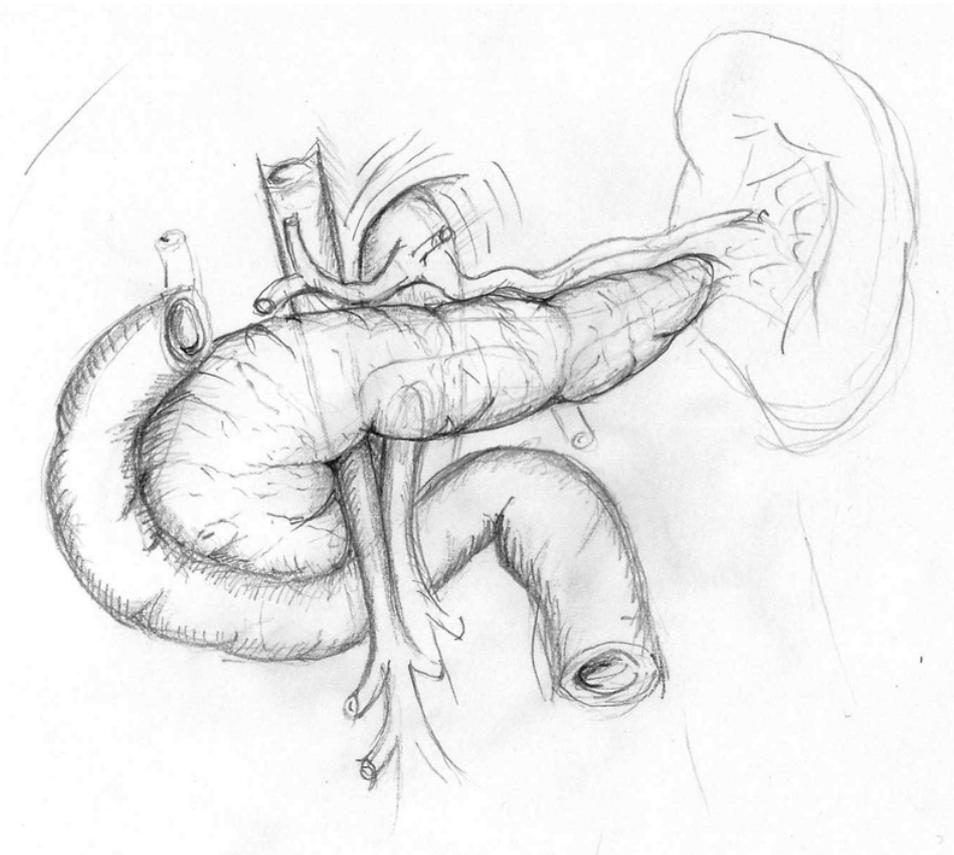
Der Einfluss der Nahrung als Risikofaktor ist gegenwärtig umstritten. Erklären könnte man damit die hohen regionalen Unterschiede in der Inzidenz des Pankreaskarzinoms [5]. Angenommen wird, dass eine hohe Kalorienzufuhr besonders mit hohem Fettanteil und Übergewicht das Risiko erhöhen [5, 9]. Eine vermehrte Aufnahme von Obst und Gemüse scheinen dagegen einen protektiven Effekt auf die Entstehung eines Pankreaskarzinoms zu haben [9]. Eine direkte Verbindung zwischen erhöhtem Alkohol- und Kaffeekonsum mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms wurde mehrfach vermutet, jedoch in zahlreichen Studien nicht statistisch eindeutig bewiesen [5, 10, 11]. Indirekt kann Alkohol allerdings als Riskofaktor angesehen werden, da besonders die chronische alkoholbedingte sowie die nicht-alkoholische Pankreatitis ein erhöhtes Risiko darstellen [12].

Auch der Diabetes mellitus steht in einem engen Zusammenhang mit der Entstehung von Pankreaskarzinomen. Patienten mit einem langjährigen Diabetes Typ II von >5 Jahre haben ein anderthalbfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms. Patienten mit einer kürzeren Dauer der Erkrankung von unter 5 Jahren haben sogar ein auf das Zweifache erhöhte Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln [13]. Bei diesen Zahlen besteht aber das Problem der umgedrehten Kausabilität, da ein Diabetes auch als Erstsymptom eines Karzinoms im Pankreas auftreten kann. Etwa 1% aller neu aufgetretenen Diabeteserkrankungen im Alter von über 50 Jahren sind auf ein Pankreaskarzinom zurückzuführen [14].

### **1.3. Anatomie**

Das Pankreas ist 13-18cm lang und wiegt etwa 70-90g [15]. Es erstreckt sich retroperitoneal zwischen Duodenum und Milzhilus in enger topographischer Nähe zu den großen Oberbauchgefäßen sowie sämtlichen Oberbauchorganen.

Der Pankreaskopf, *Caput pancreatis*, reicht von der C-förmigen Konkavität der Duodenalschleife bis zur duodenalen Pfortaderebene. Laut der *Japan Pancreas Society* ist es der Bereich des Organs, rechts lateral der linken Grenze der V. mesenterica superior und der Pfortader [16]. Er schließt den *Processus uncinatus* ein, der sich häufig dorsal der V. mesenterica superior und Pfortader ausdehnt. Als Pankreasisthmus, *Collum pancreatis*, wird der 1,5-2cm breite Abschnitt bezeichnet, der die V. mesenterica superior und die Pfortader überbrückt. Dieser Abschnitt wird allerdings häufig bereits dem Pankreaskorpus zugerechnet, welcher weiter nach links aufsteigend etwa in Höhe L1-L2 folgt. Das links-laterale Ende der Drüse bildet der schwächere Pankreasschwanz, welcher bis in den Milzhilus hineinragen kann. Die Grenze zwischen Pankreaskorpus und -schwanz ist nicht scharf definiert, wobei orientierend die lienalen Aortenkante zur Differenzierung herangezogen werden kann [Abbildung 1.1.].



**Abbildung 1.1.:** Lagebeziehungen des Pankreas

### 1.4. Pathologie

Im Pankreas kann zwischen einem exokrinen und einem endokrinen Anteil unterschieden werden. Dabei produzieren die exokrinen Zellen ein enzymreiches Verdauungsssekret, welches über den Ductus pancreaticus oder *Wirsung*-Gang in das Duodenum abgegeben wird. Die vom endokrinen Anteil der Drüse produzierten Hormone Insulin, Glucagon, Somatostatin und das pankreatische Polypeptid werden direkt in die Blutbahn abgegeben [15].

Grundsätzlich können alle im humanen Pankreas vorhandenen Zellreihen entarten. Man unterscheidet die Tumoren der WHO-Klassifikation nach ihrem Ursprung in exokrine, endokrine und sekundäre Neoplasien (Metastasen). Des Weiteren werden sie auch in benigne Tumoren, Borderline Tumore mit unklarem malignen Potential und maligne Tumoren unterteilt [17]. 95% der Pankreastumoren gehen vom exokrinen Pankreas aus, über 90% davon sind duktale Adenokarzinome [18]. Neuroendokrine Tumoren, zumeist Insulinome, seltener Glucagonome und Somatostatinome, kommen deutlich seltener vor [19].

#### 1.4.1. Exokrine Pankreastumoren

Tumore des exokrinen Pankreas werden nach der WHO-Klassifikation näher in Neoplasien epithelialen und nichtepithelialen Ursprungs unterteilt [17, 18]. Zu den epithelialen Tumoren zählen neben dem duktalem Adenokarzinom auch das Azinuszellkarzinom, das muzinöse und das seröse Zystenkarzinom, das Intraduktal papillär-muzinöse Karzinom, das Pankreatoblastom und das solide-pseudopapilläre Karzinom. Bei den nichtepithelialen Tumoren handelt es sich um extranodale Lymphome im Pankreas [17].

### 1.4.1.1. Duktales Adenokarzinom

Duktale Adenokarzinome sind aufgebaut aus schleimbildenden Drüsenstrukturen, die an normales Pankreasgewebe erinnern [17]. Makroskopisch handelt es sich dabei um weiß-gelbliche, meist derbe Tumorknoten. Mikroskopisch bestehen gut differenzierte duktale Karzinome aus tubulären Drüsenstrukturen, die an normale Pankreasgänge erinnern und von diesen teils auch schwer zu unterscheiden sind. Sie liegen in dichtem Bindegewebe eingebettet und wachsen infiltrierend in das umliegende Pankreasgewebe ein. Das auskleidende Epithel ist hochzylindrisch, teils kubisch und produziert sauren, fokal auch neutralen Schleim. Die schleimproduzierenden neoplastischen Zellen haben eosinophil oder sogar helles Zytoplasma und sind meist größer als typische duktale Zellen des normalen Pankreas. Die meist basal zu findenden Zellkerne sind rund und unterschiedlich groß mit einem meist deutlich erkennbaren Nukleolus. Schlecht oder niedrig differenzierte duktale Karzinome zeigen relativ kleine und unregelmäßig geformte Drüsenstrukturen mit starker Zellpolymorphie, zahlreichen Mitosen und nur geringer oder komplett fehlender Schleimproduktion. Auch ein Nebeneinander von hoch differenzierten Drüsenstrukturen und weniger ausgereiften tubulären Strukturen ist typisch [15, 17]. Immunhistochemisch sind nahezu alle duktales Pankreaskarzinome positiv für CEA, CA19-9 und andere Gangmarker wie Du-Pan 2, Span-1, TAG 72, CA125 [20]. Gleiches gilt für die Muzinmarker MUC 1, 3, 5, und 6 sowie die Cytokeratine CK 7,8,18 und 19 [17].

Als histologische Varianten des duktales Adenokarzinoms finden sich das adenosquamöse Karzinom, das undifferenzierte oder anaplastische Karzinom, das gemischt duktal-endokrine Karzinom, das Siegelringkarzinom, das muzinöse nicht-zystische Karzinom sowie das pleomorph-riesenzellige Karzinom [17].

### 1.4.1.2. Azinuszellkarzinom

Das Azinuszellkarzinom ist ein aus azinär differenzierten und gelegentlich auch endokrinen Zellen aufgebautes Karzinom. Es sind meist große Neoplasien von weicher Konsistenz. Auf der Schnittfläche zeigen sie einen nodulären Aufbau.

Mikroskopisch ist ein stromaarmes azinäres, mikroglanduläres, trabekuläres teils auch solides Wachstumsmuster zu beobachten. Die Karzinomzellen zeigen ein eosinophiles, granuläres Zytoplasma mit einem basalständigen ovalen Kern und prominenten Nucleoli. Die Zellen exprimieren konstant Pankreasenzyme besonders Lipase, Trypsin und Chymotrypsin [17, 21]. Zur immunhistochemischen Bestätigung der Diagnose können Antikörper gegen Pankreasenzyme eingesetzt werden [21].

### 1.4.1.3. Muzinöse Zystadenokarzinome

Das muzinöse Zystadenokarzinom ist ein zystischer, epithelialer Tumor, der aus schleimbildenden Zellen aufgebaut ist, die in einem ovarartigen Stroma eingebettet sind [17]. Makroskopisch zeigen sich nur wenige oder sogar nur eine große Zyste, die gelegentlich mit zähglasigem Schleim gefüllt ist. Die Zystenwand kann Verkalkungen sowie solide oder papilläre Anteile enthalten. Mikroskopisch sind die Zysten von hochzylindrischem dysplastischen schleimproduzierenden Epithel ausgekleidet, wobei die Schleimproduktion reduziert oder komplett aufgehoben sein kann. Eine deutliche Kernatypie sowie zahlreiche Mitosen weisen auf ein Karzinom hin. Das subepitheliale zellreiche ovarielle Stroma besteht aus Spindelzellen und fokal aus hyalinisiertem Gewebe [17, 22]. Dieses ist häufig herdförmig von eindeutig atypischen Drüsen des muzinös-zystischen Epithels durchwachsen. Wegen der Ähnlichkeit zwischen pankreatischen und ovariellen muzinösen zystischen Neoplasien und dem vermehrten Auftreten bei Frauen wird angenommen, dass während der Embryogenese zum Zeitpunkt des Nebeneinander von linkem Ovar und Pankreasschwanz, ovarielles Gewebe in das Pankreasgewebe gelangt. Aus diesem bildet sich später die muzinös zystische Neoplasie [22].

### 1.4.1.4. Intraduktal papillär-muzinöse Karzinome

Diese sind primär intraduktal wachsende epitheliale Tumoren, die aus papillär proliferierenden und Schleim-sezernierenden Zellen aufgebaut sind. Dieser Tumor kann histologisch das Bild eines papillär-muzinösen Karzinoms mit eindeutig

tubulären invasiven Anteilen entlang der neoplastisch transformierten Gänge, oder eines muzinösen nichtzystischen Adenokarzinoms (Kolloidkarzinom) aufweisen [17]. Die zweite Form wird besonders wegen der Ähnlichkeit im klinischen Verlauf nicht mehr zu den duktalem Adenokarzinomen, sondern zu den intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasmen gezählt wird [23]. Mikroskopisch zeigt das Karzinom ein intraduktales, muzinproduzierendes Tumorgewebe mit hochprismatischem Epithel sowie unterschiedlich starker Schleimbildung und eine dadurch verursachte Dilatation der Gänge [17, 24]. Meist ist eine papilläre Ausstülpung vorhanden, die auch makroskopisch zu beobachten ist. Im Gegensatz zu anderen muzinösen Neoplasien des Pankreas betreffen die intraduktal papillär-muzinösen Karzinome die Pankreashauptgänge und/oder dessen größere Nebenäste. Invasive intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien werden durch das darin enthaltene invasive Karzinom definiert, welches vom tubulären, kolloidalen, gemischten oder anaplastischen Typ sein kann [17, 24].

### 1.4.1.5. Weitere Tumoren

Zu den weiteren Tumoren des exokrinen Pankreas zählt das seröse Zystadenom. Hierbei handelt es sich um eine zystische, epitheliale Neoplasie bestehend aus glykogenreichen, duktalem Zellen die ein wässriges Sekret produzieren. Sie sind in den meisten Fällen benigne und entwickeln nur in sehr seltenen Fällen ein malignes Wachstum [17].

Das Pankreatoblastom ist ein maligner Tumor mit gut differenzierten Zellnestern mit azinärer Formation und Plattenepithel-Körperchen eingebettet in stromale Bänder, der sehr selten ist und fast ausschließlich bei Kindern auftritt [17].

Zusätzlich zählt auch das häufig bei jungen Frauen auftretende solide-pseudopapilläre Karzinom zu den exokrinen Pankreaskarzinomen. Es handelt sich hierbei um monomorphe Zellformationen mit soliden und pseudopapillären Strukturen, häufig mit eingebluteten Zysten [17].

### 1.4.2. Neuroendokrine Tumoren

Makroskopisch findet man einen solitären runden, meist gut abgrenzbaren Tumor. Mikroskopisch zeigen sich solide oder trabekuläre bis (pseudo-) glanduläre Epithelzellformationen, die in ein hyalines Stroma eingebettet sind. Die Zellen haben ein fein granuliertes eosinophiles Zytoplasma mit rundlich-ovalen Zellkernen und kleine Nucleoli [25]. Immunhistochemisch besitzen der Nachweis von Neuron-spezifische Enolase (NSE), Synaptophysin und Chromagranin A einen besonders hohe diagnostische Aussagekraft. Neuroendokrine Tumore werden nach einer eigenständigen Klassifikation der WHO in drei Gruppen eingeteilt [26]:

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (benignes Verhalten)
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (niedrig malignes Verhalten)
3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom (hoch malignes Verhalten)

Als Kriterien der Malignität gelten hierbei neben der Fähigkeit des Tumors, Metastasen in den regionalen Lymphknoten oder anderen Organen zu bilden, eine Infiltration in benachbarte Organe, eine Tumorgröße von über 2 cm, eine proliferative Aktivität von über 2% oder eine Angioinvasion des Tumors [25]. Wie alle endokrinen Tumoren sind auch die im Pankreas lokalisierten Tumore teilweise funktionell aktiv. Diese zeichnen sich durch weitestgehend unkontrollierte Sekretion von Insulin, Gastrin, vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Glukagon oder seltener auch adrenokortikotropes Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon (GH) aus [25].

### 1.5. Klassifikationssysteme

Die Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms erfolgte anhand der TNM-Klassifizierung der *Union internationale contre le cancer* (UICC) in der 7. Auflage von 2010 [27]. Für neuroendokrine Karzinome des Pankreas gilt nach der letzten Modifikation dasselbe Klassifikationssystem wie für Pankreaskarzinome [28]. Eine detaillierte Beschreibung der Klassifikationssysteme befindet sich im Anhang [Kapitel 7.4.].

### **1.6. Klinische Symptome des linksseitigen Pankreaskarzinoms**

Für das Pankreaskarzinom im Korpus- und Schwanzbereich existieren weder charakteristische Frühsymptome noch erkrankungsspezifische Beschwerden. Besonders der schmerzlose Ikterus und Cholestase als Leitsymptom einer Pankreasraumforderung werden bei linksseitigen Pankreastumoren nur sehr selten beobachtet [29, 30]. Durch das Fehlen klassischer Leitsymptome erfolgt die Vorstellung der Patienten beziehungsweise die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium [31]. Unspezifische Zeichen sind Schmerzen in Oberbauch und Rücken [32]. Die oft rasche Abnahme des Gewichts und des Allgemeinzustands des Patienten wird durch diese Schmerzen zumeist noch beschleunigt. Weitere häufige unspezifische Symptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust sowie das Auftreten paraneoplastischer Phänomene wie erhöhte Thromboseneigung. Erst bei fortgeschrittenem Tumor mit Duodenal- oder gar Magenobstruktion sind häufig Übelkeit und Erbrechen zu beobachten [33]. Wie bereits erwähnt, kann auch ein neu manifestierter Diabetes mellitus auf ein Pankreaskarzinom zurückzuführen sein. Diese betrifft etwa 15% der neu diagnostizierten Karzinome im Verlauf der letzten 12 Monate vor Diagnosestellung [13, 14].

### **1.7. Diagnostik**

Anforderungen an die Diagnostik sind neben der Identifikation der Raumforderung, die genaue Lokalisation des Pankreastumors und die Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen [32, 34, 35]. Desweiteren muss die lokale Ausdehnung sowie eine eventuell bereits erfolgte lymphatische Metastasierung abgeklärt werden. Wichtig ist ebenfalls die Darstellung der genauen Lagebeziehung des Tumors zu den Viszeralgefäßen im Oberbauch, um die lokale Resektabilität einschätzen zu können und somit die Therapie zu planen [34].

Laborwertveränderungen spielen in der Diagnostik des linksseitigen Pankreaskarzinoms nur eine untergeordnete Rolle. Erhöhte Cholestaseparameter, wie bei

einem Pankreaskopfkarcinom, werden aufgrund der fehlenden Cholestase nicht beobachtet. Auch ein Anstieg der Pankreasenzyme Lipase und Amylase im Serum zeigt sich nur bei etwa 10-20% der Betroffenen [36]. Spezifischer und sensitiver in der Diagnostik sowie vor allem im postoperativen Verlauf ist der im Serum nachweisbare Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9). Deutlich erhöhte Konzentrationen (über 1000 U/ml) macht mit einer Spezifität von 99% die Diagnose des Pankreaskarzinoms wahrscheinlich [37], wobei auch benigne Veränderungen des biliodigestiven oder pankreatischen Systems zu einer Erhöhung der Serumkonzentration führen können [38].

Apparative Verfahren zur Diagnostik eines Pankreaskorpus- oder Pankreasschwanzkarzinoms sind als Standardverfahren die Sonographie, die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT). Weitere Untersuchungen wie die Positronen-Emissionstomographie (PET) mit 18-Fluor-markierter Desoxy-Glucose (FDG-PET) oder die Endosonographie (EUS) mit der Möglichkeit der Feinnadelbiopsie und Sekretgewinnung zur zytologischen Diagnostik werden deutlich seltener angewandt [32]. Die endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) hat hauptsächlich bei Tumoren im Pankreaskopf einen diagnostischen Stellenwert.

Die perkutane abdominale Sonografie ist durch ihre ubiquitäre Verfügbarkeit, den geringen Zeitaufwand, die fehlende Strahlenbelastung und niedrige Kosten zumeist das Verfahren der ersten Wahl [39]. Problematisch ist sie allerdings durch die starke Untersucherabhängigkeit und die häufig eingeschränkte Beurteilbarkeit, insbesondere der lymphatischen Ausdehnung [40]. Die diagnostische Leistung ist auch abhängig von der Größe des Tumors. Größere Tumoren insbesondere im fortgeschrittenen Stadium werden zu 50-80% erkannt, kleinere Tumoren erfordern allerdings weitere bildgebende Verfahren [40].

Die Computertomographie, zumeist mit Kontrastmittel, stellt gegenwärtig den Standard in der Schnittbildgebung dar [32, 34]. Die Sensitivität für die Tumordetektion beträgt ca. 90%, variiert jedoch durch die Grenze ihres Auflösungsvermögens in Abhängigkeit von der Tumorgöße [35]. Gleichzeitig liegt ihr Vorteil in der Darstellung von Nachbarorganen und angrenzenden Strukturen, wie Viszeralgefäße oder lokalen Lymphknoten, wodurch es möglich ist, die Ausdehnung des tumorösen Prozesses darzustellen [39].

Auch die MRT gilt mit einer sehr hohen Sensitivität als Standardverfahren der apparativen Diagnostik [34]. Besonders geeignet ist dieses Verfahren zur Diagnostik von zystischen Raumforderungen. Zusätzlich bietet sie die Möglichkeit der Darstellung der Gallengänge durch eine Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikografie (MRCP) [41].

Als weiteres bildgebendes Verfahren eignen sich die Positronen-Emissionstomografie (PET). Dieses Verfahren findet jedoch eher in der Nachsorge zur Diagnostik von Rezidivtumoren, oder okkulten Metastasen Anwendung [41]. Die Untersuchungsmethode ist zudem nicht überall verfügbar und ist im Vergleich zu den anderen apparativen Untersuchungen deutlich kostenintensiver [34].

### **1.8. Therapie**

Die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist entscheidend für die Therapiemöglichkeiten. Man unterscheidet hierbei klinisch einen kurativen von einem palliativen Behandlungsansatz. Basierend auf dem präoperativen Staging ist die vollständige chirurgische Tumoresektion die einzige kurative Behandlungsoption abhängig von der Tumorgöße sowie dem möglichen organübergreifenden Wachstum mit Infiltration in Nachbarorgane oder Blutgefäße. Zusätzlich entscheidend für die Therapieplanung ist das Vorhandensein von überregionalen Lymphknoten- oder Fernmetastasen, welche vor einer kurativen Therapie ausgeschlossen werden sollten [34].

Die potentiell kurative Resektion ist aktuell nur bei etwa 10-20% der diagnostizierten Tumoren möglich ist [31, 42, 43]. Diese Resektionsrate steigt in den letzten Jahren jedoch aufgrund verbesserter chirurgischer Techniken, feinerer Diagnostik sowie erweitertem peri- und postoperativen Management und damit gesunkener Morbidität und Mortalität stetig an [42, 44]. Karzinome im linken Pankreas haben jedoch auch in der heutigen Zeit eine niedrigere Resektionsrate als solche im Pankreaskopf [43, 45, 46]. Dies liegt vermutlich unter anderem daran, dass Tumore im linken Pankreas aufgrund der meist fehlenden klinischen Symptome erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert werden [31, 47].

### 1.8.1. Kurative Therapie

Als Ziel der potentiell kurativen Resektion sollte eine vollständige lokale Tumorfreiheit (R0) erreicht werden [48]. Lokal fortgeschrittene Karzinome sollten gegebenenfalls multiviszeral en-bloc mit Nachbarorganen oder Blutgefäßen reseziert werden, wenn dadurch eine lokale Tumorfreiheit erreicht werden kann [34, 49]. Fraglich bleibt jedoch, ob Resektionen mit verbleibendem makroskopischen Tumorrest (R2) oder gar Resektionen bei bereits metastasiertem Pankreaskarzinom (M1) zu einer Verbesserung der Überlebenszeit führen [49].

Bei potentiell resektablem Tumorbefund, ohne den Verdacht auf eine Peritonealkarzinose sollte sowohl auf eine histologische Sicherung mittels Feinnadelbiopsie, wie auch auf eine Staging-Laparoskopie verzichtet werden [34, 50]. Bei Operationsfähigkeit des Patienten erfolgt eine explorative Laparotomie mit dem Ziel der Tumorresektion.

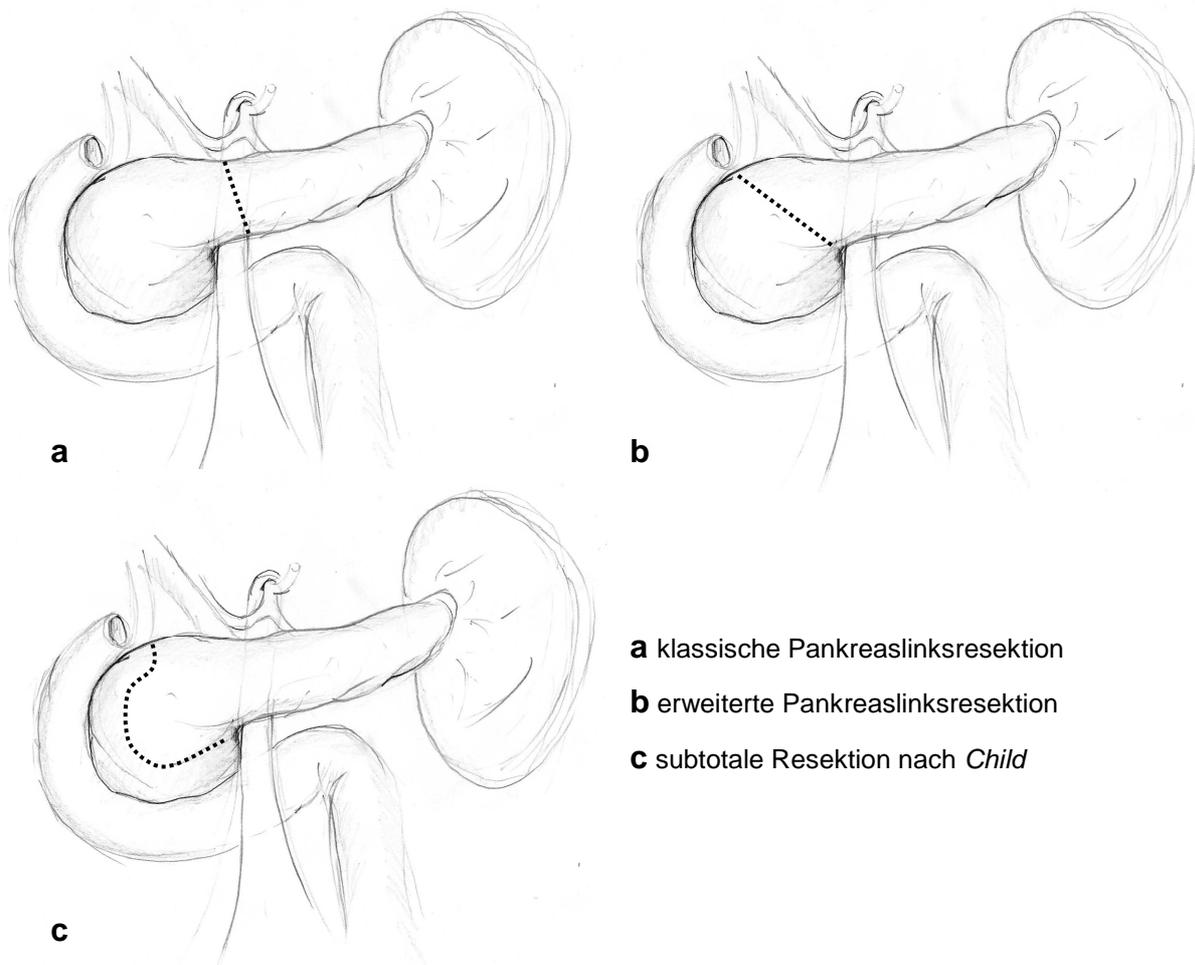
#### 1.8.1.1. Operationen

Je nach Lokalisation des Tumors kann man in drei verschiedene Operationen unterschieden werden. Bei einem Tumor im Pankreaskopf erfolgt eine partielle Pankreatikoduodenektomie als Operation nach *Kausch-Whipple* oder pyloruserhaltend nach *Watson* bzw. *Traverso* und *Longmire* [34, 51-54]. Tumoren im Pankreasschwanz werden durch eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie entfernt. Bei Karzinomen im Pankreaskorpus erfolgt eine erweiterte Pankreaslinksresektion bzw. eine totale Duodenopankreatektomie, jeweils kombiniert mit einer Splenektomie [34, 49].

Operationstechnisch wird bei der Pankreaslinksresektion zunächst nach Eröffnung der Bursa omentalis das Ligamentum gastrolienale durchtrennt und die linke Kolonflexur mobilisiert. Anschließend kann das Pankreas präpariert werden. Die Durchtrennungslinie des Pankreas richtet sich nach der Tumorausdehnung. Bei der klassischen Linksresektion erfolgt die Durchtrennung an der gedachten Orientierungslinie der Pfortader beziehungsweise der V. mesenterica superior. Eine

nach rechtslateral darüber hinweg ausgedehnte Resektion wird als erweiterte Pankreaslinksresektion bezeichnet. Bei der subtotalen Pankreatektomie nach *Child* werden bis zu 95% des Pankreasparenchyms bis zum intrapankreatischen Choledochussegment reseziert und lediglich ein schmaler ca. 1-2cm breiter Pankreassaum am Duodenum belassen [55] [Abbildung 1.2.].

Ist während der Pankreaslinksresektion der Pankreasschnitttrand in der Schnellschnittdiagnostik tumorinfiltriert, wird das Pankreas weiter rechts durchtrennt. Gelingt es dadurch nicht einen sicher tumorfreien Schnitttrand zu erzielen, ist die Indikation zur totalen Duodenopankreatektomie gegeben. Dies ist jedoch nur sinnvoll, wenn dadurch eine lokale Tumorfreiheit erreicht werden kann. Das chirurgische Vorgehen bei der totalen Duodenopankreatektomie entspricht prinzipiell einer Kombination aus einer partiellen Duodenopankreatektomie und einer Pankreaslinksresektion. Die Operation kann hierbei pyloruserhaltend oder mit einer Magenteilresektion erfolgen.



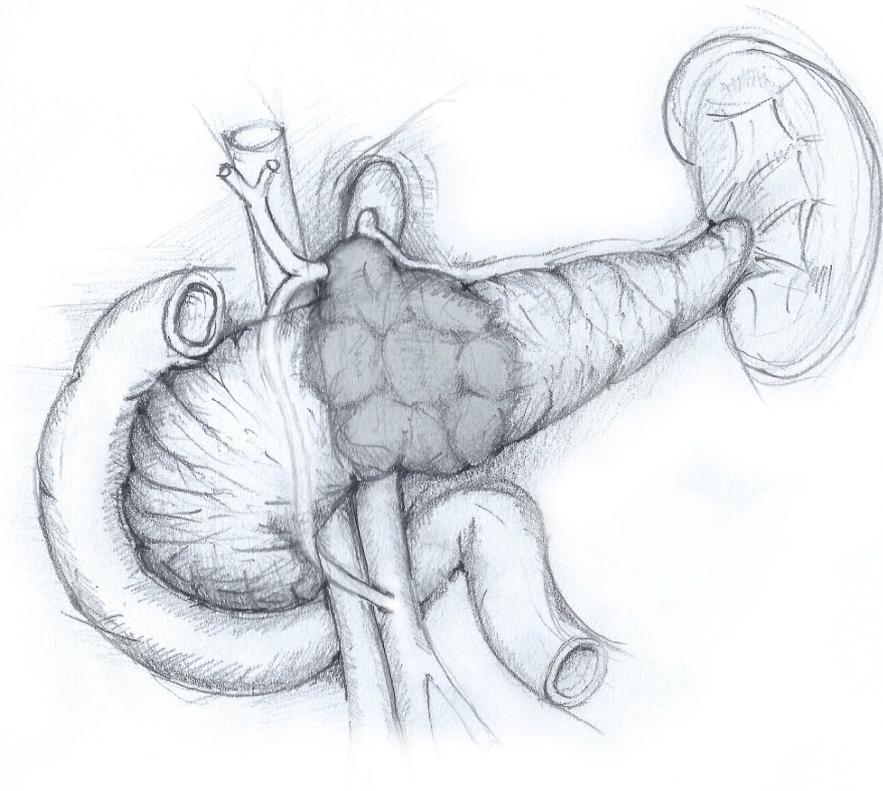
**Abbildung 1.2.:** Varianten der Pankreaslinksresektion

### 1.8.1.2. Multiviszzerale Resektion

Um das Ziel einer kompletten Tumorfreiheit zu erreichen, stellt die Tumordinfiltration von Nachbarorganen keine Kontraindikation gegen eine Resektion im Gesunden dar [34, 56, 57]. Lokal fortgeschrittene Karzinome sollten daher en-bloc mit den betroffenen Nachbarorganen reseziert werden.

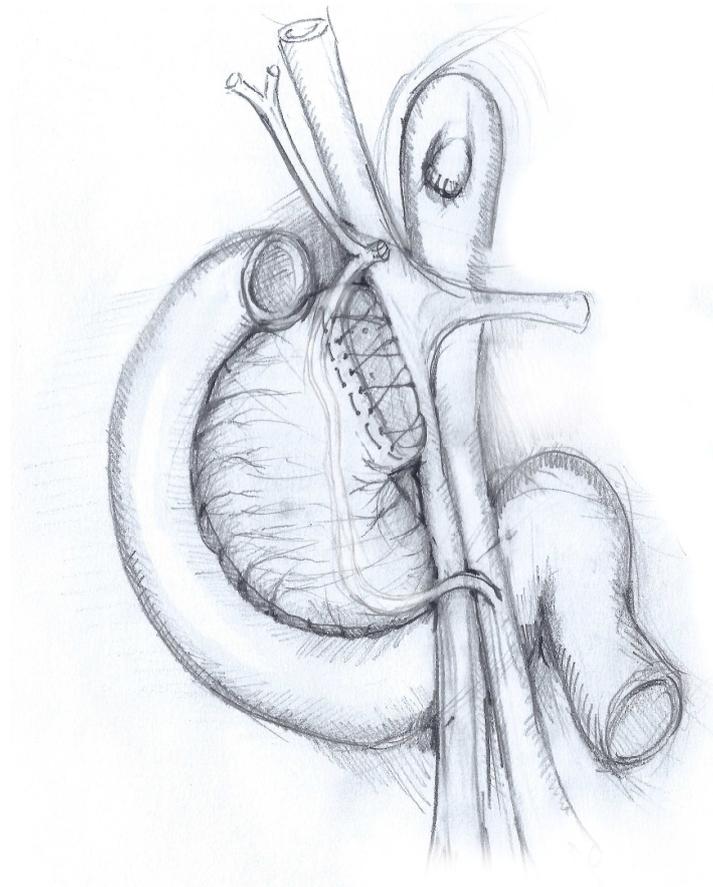
Auch eine Infiltration der Pfortader oder der Vena mesenteria superior sind kein Ausschluss für eine Resektion. Beide Gefäße können heutzutage bei Tumordinfiltration standardisiert reseziert werden, ohne den Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität sowie mit vergleichbarem Langzeitüberleben zu Patienten ohne venöse Gefäßresektion [34, 57, 58].

Eine arterielle Tumordinfiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior erlauben nur in Einzelfällen eine Resektion im Gesunden [34, 58]. Bei Pankreaskorpus- und -schwanzkarzinomen kann eine Resektion jedoch im Sinne einer *Appleby*-Operation möglich sein [59-61].



**Abbildung 1.3.:** Tumor im Pankreaskorpus mit Infiltration des Truncus coeliacus

Erstmals von dem kanadischen Chirurgen L.H. Appleby 1953 beschrieben, sollte diese Operation eine komplette Lymphadenektomie im coeliacalen Bereich bei einem Patienten mit Magenkarzinom ermöglichen. Seit den 1970er Jahren wird dieser operative Ansatz auch zur kurativen Behandlung von lokal fortgeschrittenen Pankreaslinkskarzinomen mit Infiltration des Truncus coeliacus angewandt [58, 59, 62, 63]. Bei der Appleby-Operation erfolgt eine totale Pankreatektomie oder eine subtotale Pankreaslinksresektion mit Resektion des Truncus coeliacus Abgangsnah an der Aorta sowie seiner beiden Hauptäste der A. lienalis und der A. hepatica communis [Abbildung 1.5.]. Die Leberperfusion erfolgt im Anschluss retrograd über die A. gastroduodenalis aus der A. mesenterica superior und die A. hepatica propria [Abbildung 1.4.]. Voraussetzung für die Operation ist daher, wie in Abbildung 1.5. dargestellt, die Tumorbegrenzung auf das linke Pankreas sowie das Fehlen einer Infiltration der A. mesenterica superior wie auch der A. hepatica propria. Um eine ausreichende Leberperfusion über die Kollateralen präoperativ zu überprüfen kann angiographisch der Truncus testweise verschlossen werden und ggf. auch direkt embolisiert werden [59].



**Abbildung 1.4.:** Anatomie nach *Appleby*-Operation

### 1.8.1.3. Lymphadenektomie

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei über 70% der Patienten bereits eine lymphogene Metastasierung vor [49, 64]. Besonders das Verhältnis von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten besitzt hierbei eine hohe Aussagekraft für das Gesamtüberleben [65, 66]. Eine ausgedehnt, erweiterte Lymphadenektomie erscheint daher sinnvoll um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen. Obwohl einige Studien ein Ansteigen der Überlebenskurve nach erweiterter Lymphadenektomie aufzeigen, konnte dies kürzlich in einer großen Meta-Analyse nicht bestätigt werden [64]. Demnach führt eine erweiterte Lymphadenektomie nicht zu einer Verbesserung der Überlebenszeit, erhöht aber die postoperativen Morbidität und wird daher nicht empfohlen [64]. Wünschenswert wäre eine gezielte Resektion der am häufigsten positiven Lymphknotenstationen zur Vermeidung der erhöhten postoperativen Komplikationsrate bei radikaler Lymphadenektomie.

### 1.8.1.4. Adjuvante Chemotherapie

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms ist eine Pankreasresektion mit kurativem Ansatz (R0/R1) sowie ein UICC-Tumorstadium I-III [34]. Im Anschluss daran, beginnend etwa 6 Wochen postoperativ, sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Ein Vorteil dadurch auf das krankheitsfreie Überleben konnte in zwei randomisierten Studien für die Behandlung mit Gemcitabine bzw. 5-FU/ Leucovorin gezeigt werden [67, 68].

## 1.8.2. Palliative Therapie

Liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein irresektabler lokaler Tumorbefund, oder eine Fernmetastasierung vor, ist eine histologische Tumorsicherung vor einer palliativen Therapie dringend erforderlich [34, 49].

Nach Diagnosesicherung liegt damit die Indikation für eine palliative Chemotherapie vor, welche im Gegensatz zur besten supportiven Therapie neben einer Lebenszeitverlängerung auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt [34, 69]. Als Standardsubstanz wird hierzu Gemcitabine verwendet [69]. Zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie ist in den meisten Fällen auch eine interventionelle Behandlung in der Palliativsituation erforderlich, sollte es zu tumorbedingten Gallenwegsobstruktionen oder Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes kommen. Neben endoskopischen Verfahren kann auch eine operative Anlage einer biliodigestive Anastomose im Sinne einer Hepatiko-jejunostomie oder zum Erhalt der Magen-Darm-Passage eine Gastroenterostomie nötig sein.

### **1.9. Prognose**

Das Pankreaskarzinom hat trotz verbesserter chirurgischer Therapie sowie vielversprechender adjuvanter Therapiemaßnahmen nach wie vor eine schlechte Prognose. In einer 1978 veröffentlichten Zusammenstellung aus 61 Publikationen wurde bei 15.000 Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine 5-Jahres Überlebensrate von 0,4% errechnet [70]. Neueren Langzeitbeobachtungen zufolge liegt die 5-Jahres Überlebensrate der Erkrankung bei immer noch niedrigen 2-5% mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 7 Monaten [31, 44, 71, 72]. Nach einer Tumorresektion liegt das mediane Überleben bei etwa 11-20 Monaten mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 15-20% [31, 44, 49]. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumorleiden ohne Fernmetastasen haben eine mediane Überlebenszeit von lediglich 6-11 Monaten, solche mit Fernmetastasen lediglich 2-6 Monate [31, 44, 49, 69].

Einen wichtigen Prognosefaktor für ein Langzeitüberleben nach einer Resektion stellen die makroskopische und mikroskopische Tumorfreiheit (R0-Resektion) dar [48, 73]. Patienten nach einer R0-Resektion leben im Median fast zweimal so lange wie Patienten mit tumorpositiven Resektionsrändern [48]. Weitere günstige Prognosefaktoren sind neben einer geringen Tumorgröße, einem besseren histologischen Differenzierungsgrad des Tumors auch ein fehlender Befall der

Lymphknoten [73]. Einen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben ebenfalls präoperative Laborwertveränderungen (erhöhtes CRP, Leukozytose, Thrombozytose) wie auch intraoperative und postoperative Faktoren (intraoperativer Blutverlust, postoperative Komplikationen) [73, 74].

Vermutlich aufgrund der erst später auftretenden Symptomatik und damit verbundenen niedrigeren Resektionsrate, haben Patienten mit einem Tumor im linken Pankreas ein schlechteres Überleben als solche mit einem Tumor im Pankreaskopf. Die mediane Überlebenszeit bei einem Pankreaslinkstumor liegt laut einer aktuellen systemischen Literaturübersicht bei 11-42 Monaten mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 4-15% [73]. Die Tumorlokalisation konnte jedoch statistisch nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden [73].

## 2. Ziel der Arbeit und Fragestellung

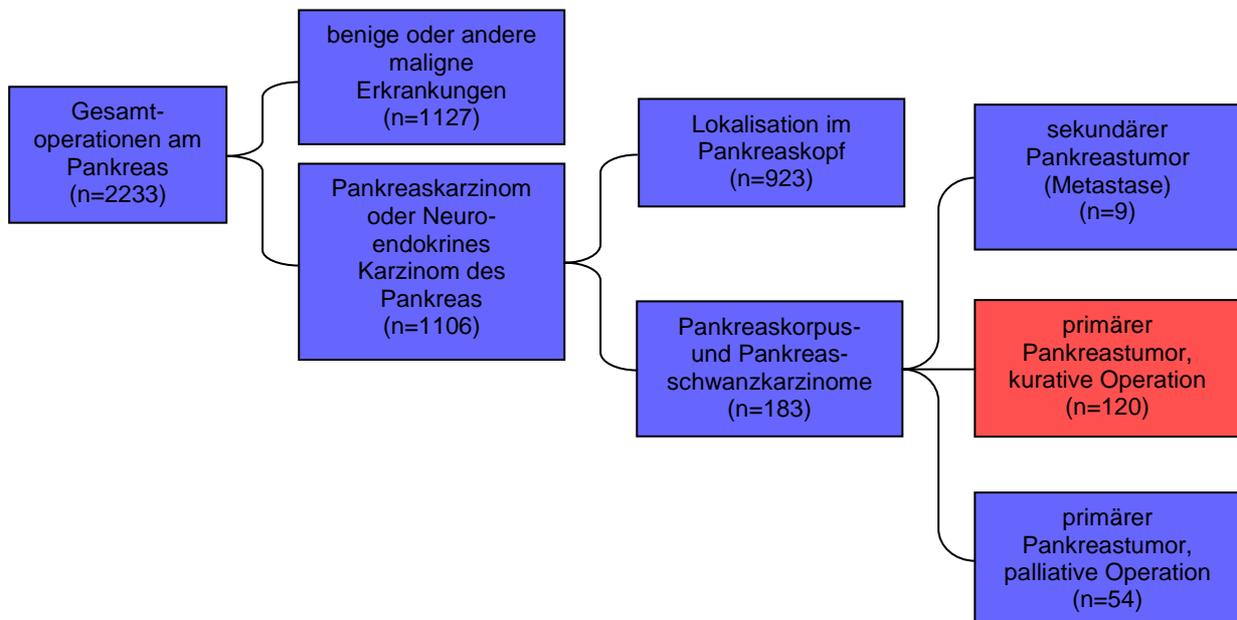
Die vorliegende Arbeit analysiert den Verlauf und die Ergebnisse aller seit 1989 in der Charité am Campus Virchow Klinikum wegen einem malignen Tumor im linken Pankreas operierten Patienten. In diesem Zusammenhang wurden besonders folgende Fragen geklärt:

1. Um welche histologischen Tumorentitäten handelte es sich bei einem Karzinom im linken Pankreas?
2. Welche Operationen wurden durchgeführt zur Behandlung eines linksseitigen Pankreaskarzinoms?
3. Welche prognostischen Faktoren bezogen auf die Überlebenszeit zeigten sich bei einem duktalem Adenokarzinom des Pankreaskorpus bzw. -schwanz?
4. Wie war die Verteilung der positiven Lymphknotenstationen bei einem Tumor im linken Pankreas? Ist die Lymph-Node Ratio ein signifikanter Parameter für das Überleben bei einem malignen Tumor im linken Pankreas.
5. Kann durch eine multiviszzerale Resektion ggf. mit Gefäßresektion bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreastumor das Gesamtüberleben verlängert werden? Und führte diese ausgedehnte Resektion zu einem Anstieg der Morbidität oder Mortalität?
6. Stellte die *Appleby*-Operation eine Therapiemöglichkeit bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor mit Infiltration des Truncus coeliacus dar?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Auswahl der Patienten

Im Zeitraum zwischen Januar 1989 und Dezember 2007 wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow Klinikum insgesamt 2233 Eingriffe am Pankreas durchgeführt. 48% (n=1106) davon erfolgten wegen eines malignen Pankraskarzinoms oder eines Neuroendokrinen Karzinoms (Gruppe 2 und 3 nach Solica et al. [26]) im Pankreas. Bei 177 operierten Patienten (16%) war der maligne Prozess im linken Pankreas lokalisiert. Hierzu zählen Tumoren im Pankreaskorpus, Pankreasschwanz oder solche in beiden Regionen. Tumoren des Pankreaskopfes mit Infiltration der Korpusregion oder multifokale Tumore wurden nicht berücksichtigt, genau wie Tumoren mit unklarer primärer Tumorlokalisation. Ausschlaggebend für die Lokalisation des Tumorursprungs war hierbei die intraoperative Diagnose der Chirurgen. Die Diagnose eines malignen Prozesses wurde am pathologisch aufgearbeiteten Operationspräparat gestellt.



**Abbildung 3.1.:** Diagramm der eingeschlossenen Patienten (n=120), die alle ein primäres Pankreaskarzinom im linken Pankreas aufwiesen.

Hierdurch konnten, wie in Abbildung 3.1. dargestellt, insgesamt 120 Patienten mit einem primären Pankreaskarzinom identifiziert werden, die unter kurativer Absicht operiert wurden. Hierzu zählen auch Patienten mit Lebermetastasen, die erst intraoperativ diagnostiziert wurden und somit nach präoperativem Staging nicht bekannt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der operative Eingriff als Probelaparotomie oder palliative Operation (z.B. Anlage einer Gastroenterostomie) beendet wurde. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Patienten mit einer histologisch gesicherten benignen Erkrankung des Pankreas und solche mit unklarer Dignität.

#### **3.2. Datenerfassung**

Sämtliche Daten der Patienten zum präoperativen klinischen und laborchemischen Status inklusive der Diagnostik, des peri- und postoperativen Vorgehens sowie des poststationären Verlaufs wurden anhand von Anamnese, radiologischen Berichten sowie Laborbefunden, OP- und Anästhesieprotokollen, pathologischer Untersuchungen und Arztbriefen gesammelt. Diese wurden mit Hilfe eines Datenerfassungsbogens zusammengefasst und strukturiert in einer *Microsoft Access 97* Datenbank eingegeben. Die Datenbank ermöglicht über SQL-Befehle gezielte Abfragen und Auswertungen nach verschiedenen Kriterien. Eine genaue Auflistung der erfassten Parameter ist im Anhang hinterlegt [Kapitel 8.5.].

#### **3.3. Pathologie**

Sämtliche pathologischen Untersuchungen wurden im Institut für Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Hierzu zählt neben der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung des Operationspräparats auch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik.

Für die Tumorverschlüsselung wurde die seit 2010 geltende TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) in der 7. Auflage verwendet [27]. Für die Neuroendokrinen Tumore des Pankreas gilt seit der 7. Auflage der TNM-

Klassifikation dieselbe Stadieneinteilung wie für die exokrinen Pankreaskarzinome [27, 28]. Es wurden daher alle Tumorverschlüsselungen in dieser Arbeit an die aktuelle TNM-Klassifikation in der 7. Auflage angepasst und gegebenenfalls umkodiert. Informationen zur TNM-Klassifikation, insbesondere in Bezug auf Tumorgröße, Fernmetastasen und Infiltration in Nachbarorgane wurden neben den pathologischen Befunden auch aus Operationsberichten und den präoperativen radiologischen Befunden entnommen.

Ausschlaggebend für die Einteilung als Pankreaslinkskarzinom war die intraoperative Diagnose des Chirurgen. Als „multizentrisch“ wurden Tumore eingeteilt, wenn neben den Haupttumormassen im linken Pankreas auch Anteile des Pankreaskopfes übergreifend betroffen waren und somit eine totale Pankreatektomie erfolgen musste, um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen.

#### **3.4. Klinik und Überlebenszeiten**

Als Dauer der präoperativen Symptome wurde die Zeit zwischen dem ersten Auftreten der tumorassoziierten Beschwerden und dem Operationsdatum definiert.

Bei der Angabe der präoperativen Symptome, der Vorerkrankungen und der Voroperationen ist eine Mehrfachauswahl möglich.

Der Krankenhausaufenthalt beschreibt die Zeit zwischen dem Aufnahme- und dem Entlassungstag.

Eine postoperative Pankreasfistel wurde in Anlehnung an die standardisierte Definition der *International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)* als Drainageflüssigkeit mit 3-fach erhöhter Amylase- oder Lipasekonzentration im Vergleich zum laborchemischen Serumwert nach dem dritten postoperativen Tag definiert [75]. Die Menge der Drainageflüssigkeit spielt hierbei keine Rolle.

Die postoperative Mortalität und Morbidität wurden als Todesfall bzw. operative Komplikation innerhalb des Krankenhausaufenthalts (ohne zwischenzeitliche Entlassung) nach der Pankreasresektion definiert.

Das postoperative Überleben beschreibt die Zeit zwischen dem Operationsdatum und dem Tod des Patienten oder dem letzten Lebenszeichen in der

Nachbeobachtung. Der Beobachtungszeitraum der Patienten reicht bis Ende 2009. Es gibt über alle Patienten Daten bezüglich des Überlebens zum Ende des Beobachtungszeitraums.

#### 3.5. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Software-Programm PASW (Predictive Analysis SoftWare) Version 18.1 für Windows. (SPSS inc., Chicago, USA).

Im Bereich der deskriptiven Statistik erfolgt die Aufarbeitung und Analyse der Daten mit Kreuztabellen und relativen Häufigkeiten. Es werden für die jeweils untersuchten Parameter Minimal- und Maximalwerte sowie der Mittelwert oder der Median angegeben. Für nominale Datenreihen sind Häufigkeit (absolute Werte) und Prozent (relative Werte) angegeben. Bei fehlenden Daten bezieht sich die Analyse der Häufigkeiten auf die tatsächlich vorhandenen Daten und nicht auf das gesamte Patientenkollektiv.

Im Bereich der komparativen Statistik wurde mittels verschiedener Testverfahren die Nullhypothese (*es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen*) überprüft. Hierzu erfolgte zum Vergleich einer stetigen Größe bei Normalverteilung der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test bei keiner Normalverteilung. Mehrfachvergleiche wurden bei nicht-normalverteilten Variablen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test verglichen. Der Vergleich von kategorialen Parametern in Kreuztabellen erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test.

Statistisch signifikant gelten alle Tests mit einem p-Wert von unter 5% ( $p < 0,05$ ).

Das kumulative Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, ebenso bei der univariaten Analyse der duktaalen Adenokarzinome. Hierbei wurden die potentiellen Prognosefaktoren der duktaalen Adenokarzinome mit Hilfe des Log-Rank-Test miteinander verglichen. Insgesamt wurden folgende Parameter untersucht: Geschlecht, Alter, Familienanamnese, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, BMI, Vorerkrankungen, Voroperationen, CA 19-9 präoperativ, operativer Eingriff, multiviszeraale Resektion, Gefäßresektion, Operationsdauer, Blutverlust,

### 3. Material und Methoden

---

intraoperative Komplikationen, postoperative Komplikationen, Revisionsoperation, ITS-Aufenthalt, Krankenhausaufenthalt, Chemotherapie, Tumorlokalisation, Tumorgröße, T-Stadium, N-Stadium, LN-ratio, M-Stadium, Grading, Radikalität, UICC-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa und Perineuralscheideninvasion. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% ( $p < 0,05$ ) definiert.

In die multivariate Analyse wurden anschließend die Parameter eingeschlossen, deren Signifikanz  $p < 0,10$  betrug. Der Vergleich der Überlebenszeiten erfolgte nach dem Modell der Cox-Regression und der Methode Einschluss. Hierbei wurden die Variablen CA 19-9 präoperativ, Revisionsoperation, ITS-Aufenthalt, Krankenhausaufenthalt, Chemotherapie, Tumorgröße, T-Stadium, LN-ratio, M-Stadium, Grading, UICC-Stadium und Lymphangiosis carcinomatosa untersucht. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit 5% ( $p < 0,05$ ) definiert.

Bei stetigen Größen wurde der Medianwert als Trennwert bei den Parametern Alter, Operationsdauer, Blutverlust, Tumorgröße, ITS-Aufenthalt und Krankenhausverweildauer verwendet. Bei den Parametern BMI und präoperatives CA 19-9 wurde die Grenze der Normalwerte als Trennwert verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 63 Männer und 57 Frauen aufgrund eines malignen Pankreaslinkstumors in kurativer Absicht operiert. Dies entspricht einem Geschlechtsverhältnis von Mann:Frau von 1:0,91.

Das Alter aller 120 Patienten lag zum Operationszeitpunkt im Median bei 63,5 Jahren. Der jüngste Patient war 31 Jahre, die älteste Patientin 88 Jahre alt.

Insgesamt erkrankten Männer im Median von 60 Jahren rund 6 Jahre früher als Frauen ( $p=0,015$ ). Abbildung 4.1. zeigt den geschlechtsspezifischen Altersunterschied.

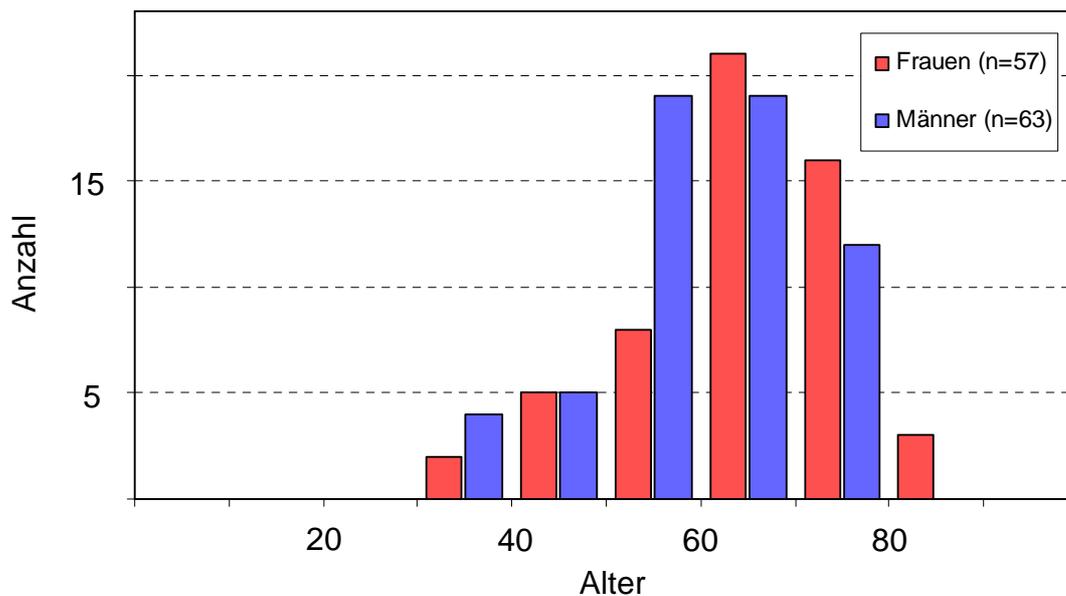


Abbildung 4.1.: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten

### 4.2. Anamnese und präklinische Symptome

Über eine Familienanamnese bezüglich eines Pankreaskarzinoms oder einer chronischer Pankreatitis lagen Daten von 39 der 120 Patienten (33%) vor. Hiervon

## 4. Ergebnisse

berichteten 28% (11/39) von einer positiven Familienanamnese. Bei 72% (28/39) der Patienten waren in der Familie keine Pankreaserkrankungen bekannt.

Bei 80% (96/120) der Patienten lagen Angaben zum Nikotinkonsum vor. Hiervon gaben 40% (38/96) an zu rauchen, 60% (58/96) waren Nichtraucher.

Bezüglich des Suchtverhaltens mit Alkohol lagen Angaben von ebenfalls 80% (96/120) aller Patienten vor. Einen Alkoholabusus von >20g/d bei Frauen und >60g/d bei Männer gaben dabei 25% (24/96) der Patienten an. 75% (72/96) berichteten, nur gelegentlich oder nie Alkohol zu trinken.

Von 105 der 120 Patienten (88%) lagen Angaben zum Körpergewicht sowie der Körpergröße und damit auch über den Body-Mass-Index (BMI) vor. Bei den restlichen 15 Patienten war jeweils einer der beiden nötigen Werte nicht bekannt. Der Körpermasseindex des Patientenkollektivs lag im Median bei 23,3kg/m<sup>2</sup> (14,6-53,0). Es besteht hierbei kein geschlechtsspezifischer Unterschied (p=0,507). Auch bezüglich intraoperativer und postoperativer Komplikationen sowie der perioperativen Letalität bestand kein signifikanter Unterschied.

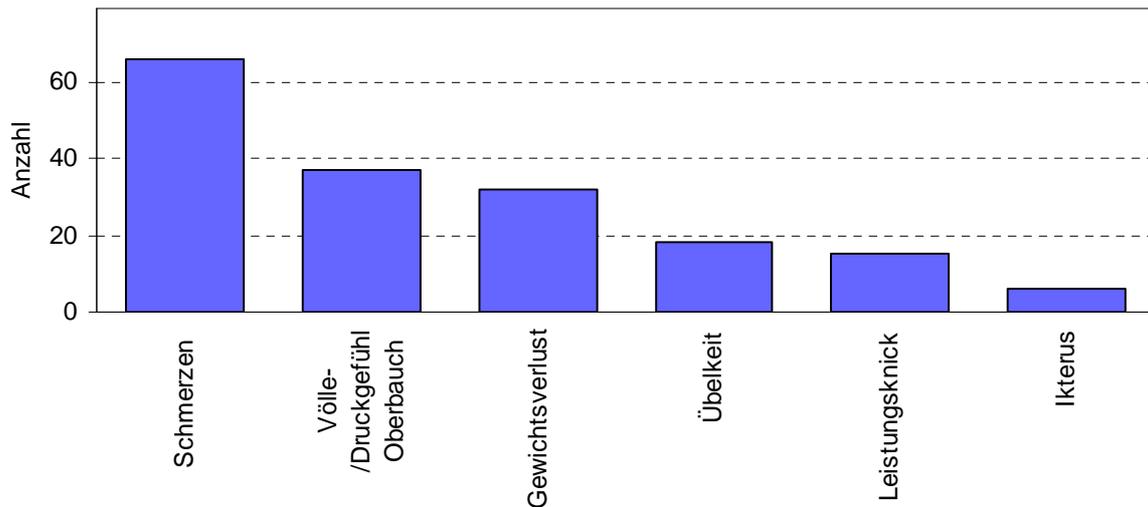
		BMI			p- Wert*
		n	Median [kg/m <sup>2</sup> ]	Min-Max [kg/m <sup>2</sup> ]	
intraoperative Komplikationen	ja	7	23,0	14,6-26,6	n.s. (0,563)
	nein	98	23,3	17,5-53,0	
postoperative Komplikationen	ja	42	23,2	14,6-32,3	n.s. (0,938)
	nein	63	23,3	17,5-53,0	
perioperative Letalität	ja	6	22,2	17,5-26,2	n.s. (0,364)
	nein	99	23,3	14,6-53,0	
<i>gesamt</i>		105	23,3	14,6-53,0	

**Tabelle 4.1.:** Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit des BMI (\* Mann-Whitney-U-Test)

Informationen über präklinische beziehungsweise präoperative Symptome lagen von 90% (108/120) der Patienten vor. Mit 97% (105/108) der Patienten beklagten annähernd alle präoperativ tumorassoziierte Symptome. Bei den verbleibenden 3% (3/108) wurde der Tumor als Zufallsbefund, ohne vorherige Symptome diagnostiziert. Die fünf häufigsten präklinischen Symptome wurden angeführt von Schmerzen im

## 4. Ergebnisse

Oberbauch und Rückbereich bei 63% (66/105) der Patienten. 37/105 Patienten (35%) beklagten ein Völle- bzw. Druckgefühl im Oberbauch angefolgt von Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in 6 Monaten bei 32/105 Patienten (30%). 17% (18/105) klagten über Übelkeit oder Erbrechen und 14% (15/105) über einen Leistungsknick vor der Diagnosestellung. Lediglich 6 Patienten (6%), alle mit einem Tumor im Pankreaskorpus, beklagten einen Ikterus.



**Abbildung 4.2.:** Häufigkeiten der präoperativen tumorassoziierten Symptome

Von 56% (67/120) der Patienten lagen Daten über die Dauer der präklinischen Symptome vor. Bei allen Patienten betrug die Symptombdauer im Median 71 Tage (6-439 Tage), wobei kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorlokalisationen besteht ( $p=0,087$ ).

	n	Symptomdauer		p-Wert*
		Median [Tage]	Min-Max [Tage]	
Pankreaskorpus	28	59	8-375	n.s. (0,087)
Pankreasschwanz	25	76	7-439	
multizentrisch	14	97	6-229	
<i>gesamt</i>	<i>67</i>	<i>71</i>	<i>6-439</i>	

**Tabelle 4.2.:** Symptombdauer nach Tumorlokalisation (\* Kruskal-Wallis-Test)

### 4.3. Vorerkrankungen und Voroperationen

Die in der Anamnese gestellte Frage nach bereits bestehenden Erkrankungen bejahten 67% (80/120) der Patienten. 56 Patienten (49%) gaben an, unter Bluthochdruck zu leiden. 34 Patienten (30%) klagten über eine kardiale, 15 Patienten (13%) über eine pulmonale Vorerkrankung. 31 Patienten (27%) hatten einen Diabetes mellitus, wobei zwei Patienten einen Typ I, die anderen einen Typ II Diabetes hatten (ein Patient war diätisch, 19 Patienten mit oralen Antidiabetika, 11 Patienten waren mit Insulin eingestellt). Eine Cholezystolithiasis hatten 17 Patienten (15%). 7 Patienten (6%) gaben an, aktuell oder schon einmal unter einer akuten (n=3) oder chronischen (n=4) Pankreatitis zu leiden bzw. gelitten zu haben. Bei zwei Patienten war präoperativ bereits seit längerem eine Pseudozyste im Pankreasschwanz bekannt. Bei einer Patientin trat ein neuroendokrinen Tumor im Rahmen einer MEN 1 Syndrom (multiple neuroendokrine Neoplasien) auf. Bei 16 Patienten (14%) war eine Tumorerkrankung in der Vorgeschichte eruiert worden. Hierbei handelte es sich bei 4 Patientinnen um ein Mammakarzinom, bei 2 Patienten um ein Prostatakarzinom, 4 Patienten mit Kolonkarzinom, ein Patient mit einem hepatozellulärem Karzinom, ein Patient mit einem Magenkarzinom, zwei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, eine Patientin mit einem Uteruskarzinom und eine Patientin mit einem Cervixkarzinom.

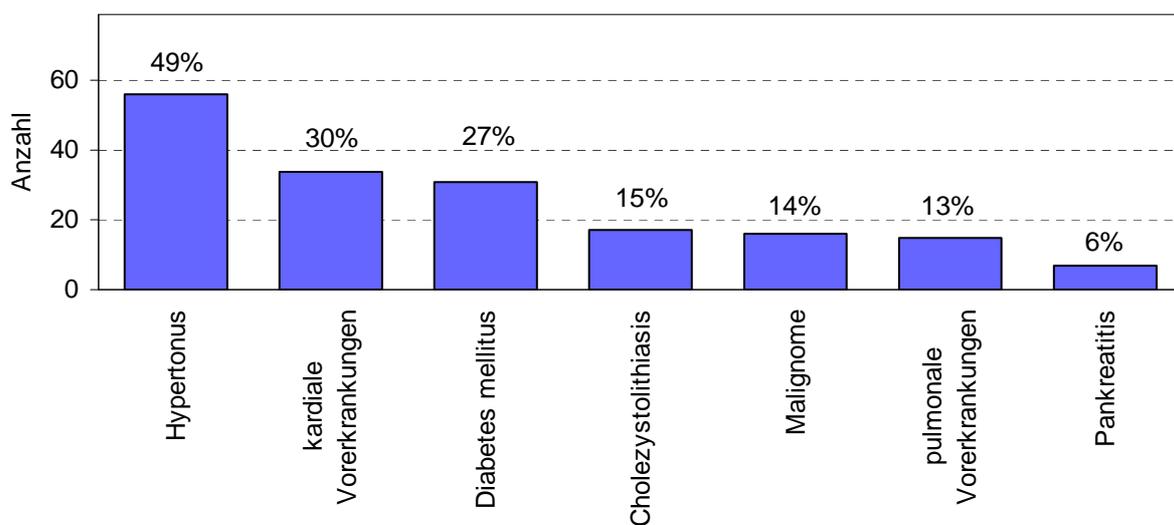


Abbildung 4.3.: Häufigkeiten der Vorerkrankungen

## 4. Ergebnisse

Vorerkrankte Patienten waren signifikant älter ( $p=0,001$ ).

Patienten mit Vorerkrankungen entwickelten signifikant häufiger postoperative Komplikationen ( $p=0,004$ ). Alle perioperativ verstorbenen Patienten waren bereits vorerkrankt.

		n	Vorerkrankungen		p-Wert*
			ja	nein	
intraoperative Komplikationen	ja	8	5	3	n.s. (0,623)
	nein	106	75	31	
postoperative Komplikationen	ja	47	40	7	0,004
	nein	67	40	27	
perioperative Letalität	ja	6	6	0	n.s. (0,101)
	nein	108	74	34	
<i>gesamt</i>		<i>114</i>	<i>80</i>	<i>34</i>	

**Tabelle 4.3.:** Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen (\* Chi-Quadrat-Test)

Bezüglich Voroperationen lagen Informationen von 85% (102/120) der Patienten vor. 71 der insgesamt 102 Patienten (69%) berichteten, bereits einmal operiert worden zu sein; 51% davon (52/102) gaben einen operativen Eingriff am Abdomen an. Den größten Anteil hiervon bildeten Appendektomien, welche bei 44% der Patienten (24/52) durchgeführt wurden, gefolgt von transabdomiellen gynäkologischen Operationen bei 15 Patientinnen (29%). Cholezystektomien gaben 8/52 Patienten (15%) in ihrer Vorgeschichte an, eine Operation aufgrund einer Leistenhernie erfolgte bei 7/52 Patienten (14%). Ebenfalls 7 der 52 Patienten (14%) hatten sich einer transabdominellen urologischen Operation unterzogen, bei 6 Patienten (12%) erfolgten weitere abdominelle Eingriffe wie Operationen an der Milz oder an den Aorta.

Patienten mit abdominellen Voroperationen entwickelten signifikant häufiger postoperative Komplikationen als solche, die noch nie am Abdomen operiert wurden ( $p=0,037$ ). Auf die Häufigkeit intraoperativer Komplikationen wie auch auf die der perioperativen Letalität haben Voroperationen keinen statistischen Einfluss.

## 4. Ergebnisse

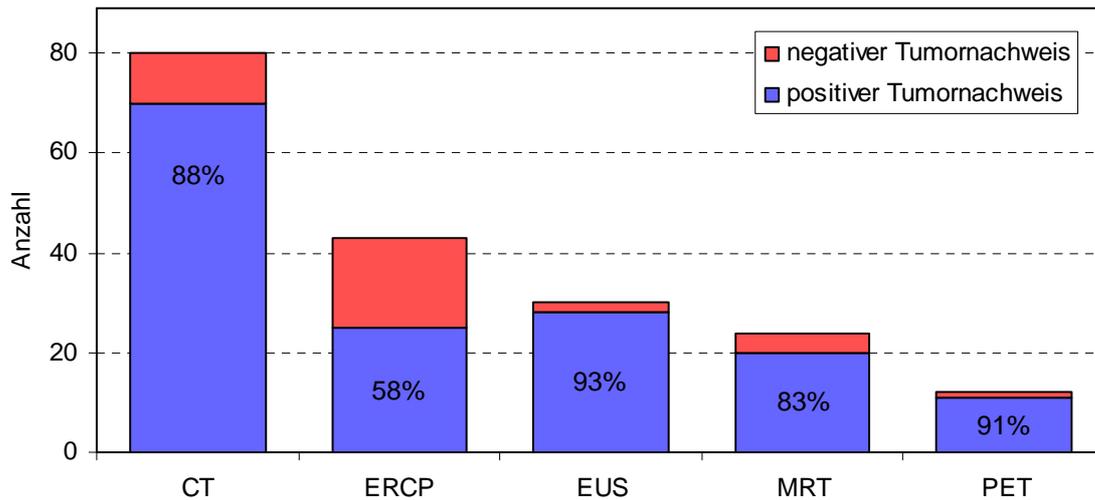
		n	abdominelle Voroperationen		p-Wert*
			ja	nein	
intraoperative Komplikationen	ja	8	3	5	n.s. (0,427)
	nein	94	49	45	
postoperative Komplikationen	ja	39	25	14	0,037
	nein	63	27	36	
perioperative Letalität	ja	6	3	3	n.s. (0,961)
	nein	96	49	47	
<i>gesamt</i>		<i>102</i>	<i>52</i>	<i>50</i>	

**Tabelle 4.4.:** Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit von abdominalen Voroperationen (\* Chi-Quadrat-Test)

### 4.4. Bildgebende Diagnostik

Bezüglich der bildgebenden Diagnostik lagen in 89% der Fälle (107/120) Angaben zur Computertomographie (CT), zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und zur Endosonographie (EUS) vor, in 74% der Fälle (89/120) zur Magnetresonanztomographie (MRT) und in 75% der Fälle (90/120) über die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Abbildung 4.5. zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen und die Sensitivität. Die höchste Sensitivität, eine Raumforderung im linken Pankreas zu erkennen, wies dabei die Endosonographie (93%) auf, gefolgt von der Positronen-Emissions-Tomographie (91%).

## 4. Ergebnisse



**Abbildung 4.4.:** Anzahl der durchgeführten apparativen Untersuchungen und Anteil der positiven Tumornachweise (Sensitivität)

### 4.5. Laborchemische Diagnostik

Als laborchemischer Tumormarker wurden präoperativ bei 68% aller Patienten (81/120) das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) und bei 60% (72/120) das Carcinoembryonale Antigen (CEA) bestimmt. Der CA 19-9 Wert war bei 65% (53/81) der Patienten erhöht (>37U/ml), der Median aller Werte lag bei 127U/ml mit einer Wertespannweite von 1-48710U/ml. Bei der CEA Bestimmung zeigten sich 25% der Blutwerte (18/72) erhöht (>4,6µg/l), der Median lag bei 2,3µg/l und die Spannweite der Werte umfasst 0,4 -80,0µg/l.

Wie in Tabelle 4.5. dargestellt, unterscheidet sich die Höhe der CA 19-9 Werte signifikant zwischen den einzelnen Tumorpathologien ( $p < 0,001$ ), jedoch nicht bezüglich der Tumorstadien ( $p = 0,088$ ). Bei den CEA-Werten zeigt sich weder bezüglich der Pathologien ( $p = 0,345$ ) noch in Bezug auf das Tumorstadium ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,097$ ) der Höhe des Tumormarkers.

## 4. Ergebnisse

	n	CA 19-9		p- Wert*
		Median [U/ml]	Min-Max [U/ml]	
duktales Adenokarzinom	63	250	1-48710	
Azinuszellkarzinom	3	8	3-14	
muzinöses Zystadenokarzinom	1	74	74	<0,001
intraduktal papillär-muzinöses Karzinom	2	4033	1399-6667	
neuroendokrines Karzinom	12	8	3-96	
<i>gesamt</i>	<i>81</i>	<i>127</i>	<i>1-48710</i>	

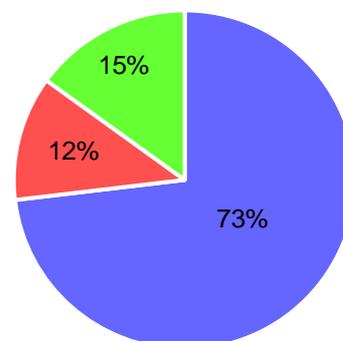
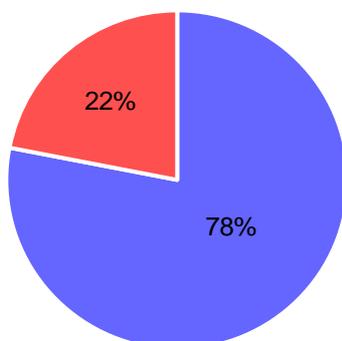
**Tabelle 4.5.:** präoperative CA 19-9 Werte nach Pathologie (\* Kruskal-Wallis-Test)

### 4.6. Operationen

Bei 78% der Patienten (94/120) erfolgte die Tumorresektion als Pankreaslinksresektion, bei 22% (26/120) als totale Duodenopankreatektomie. In 73% der Pankreaslinksresektionen (69/94) erfolgte die Resektion als klassische Linksresektion, bei 12% (11/94) erfolgte eine erweiterte Resektion und bei 15% (14/94) eine subtotale Pankreaslinksresektion, um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen.

■ Pankreaslinksresektion ■ Pankreatektomie

■ klassisch ■ erweitert ■ subtotal



**Abbildung 4.5.:** Anzahl der Operationen

**Abbildung 4.6.:** Resektionsausmaß der Pankreaslinksresektionen

Zum Verschluss der Pankreasresektionsfläche bei der Linksresektion wurden das Restpankreas bei 70/94 Operationen (75%) per Handnaht verschlossen. Bei den restlichen 25% der Patienten erfolgte die Anlage einer Pankreatojejunostomie (24/94). Die totale Duodenopankreatektomie wurde bei 50% (13/26) der Patienten pyloruserhaltend, bei der anderen Hälfte der Patienten (13/26) mit einer Magenteilresektion im Sinne einer Billroth-II-Operation durchgeführt.

Die Operationsmethode hat statistisch weder Einfluss auf die intraoperativen ( $p=0,583$ ) oder postoperativen ( $p=0,823$ ) Komplikationen, noch auf die perioperative Letalität ( $p=0,324$ ).

### **4.7. Multiviszzerale Resektion**

Bei mehr als der Hälfte (72/120) aller resezierten Patienten wurde eine multiviszzerale Resektion durchgeführt. Im Rahmen dieser 72 organübergreifenden bzw. multiviszzeralen Resektionen wurde in 28/72 Fällen (39%) eine Magenteil- oder eine komplette Magenresektion durchgeführt. Am zweithäufigsten, in 22/72 Fällen (31%), wurde zusätzlich eine Leberteilresektion oder eine Metastasenenukleation durchgeführt. Die Lebermetastasen wurden hierbei in allen Fällen erst intraoperativ detektiert und die Resektion wurde als sicher und gut durchführbar eingeschätzt. Ziel war stets eine komplette Resektion. Bei 13/72 (19%) Patienten wurde die Resektion auf das Entfernen von Teilen des Kolons erweitert. Eine genaue Auflistung der multiviszzeralen Resektionen zeigt Tabelle 4.6.

## 4. Ergebnisse

	n	n/72
Magenresektion	28	39%
Magenteilresektion	21	29%
komplette Magenresektion	7	10%
Leberteilresektion/ Enukeleation	22	31%
Kolonresektion	13	18%
Kolonflexur links	8	11%
Hemikolektomie links	2	3%
Hemikolektomie rechts	2	3%
Transversektomie	1	2%
Nebenniere links	9	13%
Niere links	4	6%

**Tabelle 4.6.:** Verteilung der zusätzlich resezierten Organe bei multiviszeralen Pankreasresektionen

Eine venöse Gefäßresektion erfolgte zusätzlich bei einem Viertel der multiviszeral resezierten Patienten (20/72). Diese erfolgte bei allen Patienten als Segmentresektion der V. mesenterica superior bzw. portae mit einer End-zu-End-Anastomose zur Wiederherstellung des venösen Abstroms. Bei einem Patienten war die Implantation einer alloplastischen Gefäßprothese zur Rekonstruktion nötig. Um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen, erfolgte bei 18% der Patienten (13/72) zusätzlich eine Resektion von Viszeralarterien. Diese wurde jeweils als en-bloc Resektion mit dem Pankreas durchgeführt. Dies betraf in allen 13 Fällen die A. hepatica communis, in 12 Fällen den Truncus coeliacus und in drei Fällen zusätzlich die A. mesenterica superior. Die Rekonstruktion nach Leberarterienresektion erfolgte bei 5 Patienten durch die Implantation eines iliacalen Gefäßhomografts von einem blutgruppenidentischen Organspender. Bei einem Patienten konnte die Leberarterie End-zu-End reanastomosiert werden. Bei 7 Patienten zeigte sich intraoperativ ein guter kollateralisierter Fluss über die A. gastroduodenalis in die A. hepatica propria, weshalb der Truncus coeliacus ohne Reinsertion bzw. Rekonstruktion im Sinne einer *Appleby*-Operation [61] reseziert werden konnte. Bei 4 dieser Patienten wurde präoperativ der Truncus coeliacus angiographisch embolisiert, um eine ausreichende Leberperfusion über die Kollateralen sicherzustellen.

#### 4. Ergebnisse

Patient	Operation	Resektion	Rekonstruktion	
			Arterie	Vene
1	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
2	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
3	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
4	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
5	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
6	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
7	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
8	Pankreaslinksresektion	AHC	End-End	-
9	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
10	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
11	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
12	Pankreaslinksresektion	TC, AHC	-	-
13	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
14	totale Duodenopankreatektomie	TC, AHC, AMS, PF	Homograft	End-End
15	totale Duodenopankreatektomie	TC, AHC, AMS, PF	Homograft	End-End
16	totale Duodenopankreatektomie	TC, AHC, AMS, PF	Homograft	End-End
17	totale Duodenopankreatektomie	PF	-	End-End
18	totale Duodenopankreatektomie	TC, AHC	Homograft	-
19	Pankreaslinksresektion	TC, AHC, PF	Homograft	End-End
20	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
21	Pankreaslinksresektion	PF	-	End-End
22	Pankreaslinksresektion	TC, AHC, PF	-	Prothese
23	Pankreaslinksresektion	TC, AHC, PF	-	End-End
24	Pankreaslinksresektion	TC, AHC	-	-
25	Pankreaslinksresektion	TC, AHC	-	-
26	Pankreaslinksresektion	TC, AHC	-	-
27	Pankreaslinksresektion	TC, AHC	-	-

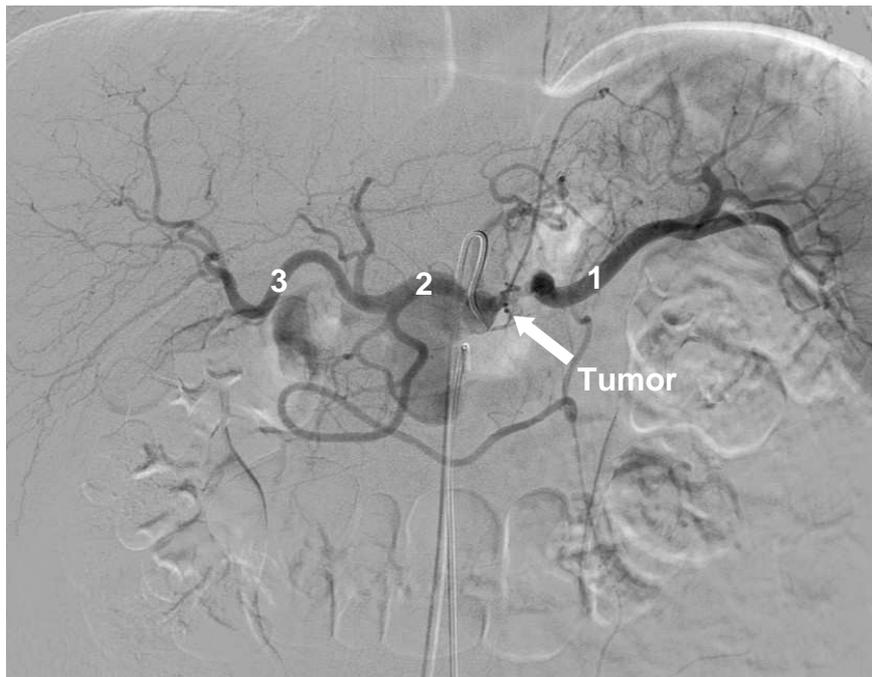
**Tabelle 4.7.:** Patienten mit Gefäßresektionen

(AHC = Arteria hepatica communis, AMS = Arteria mesenterica superior,

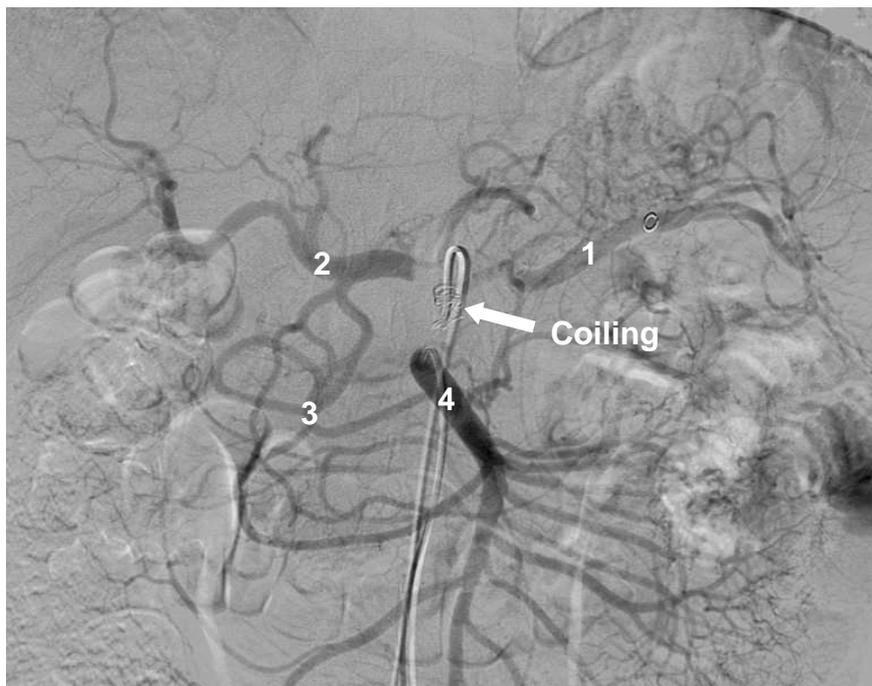
PF = Pfortader, TC = Truncus coeliacus)

## 4. Ergebnisse

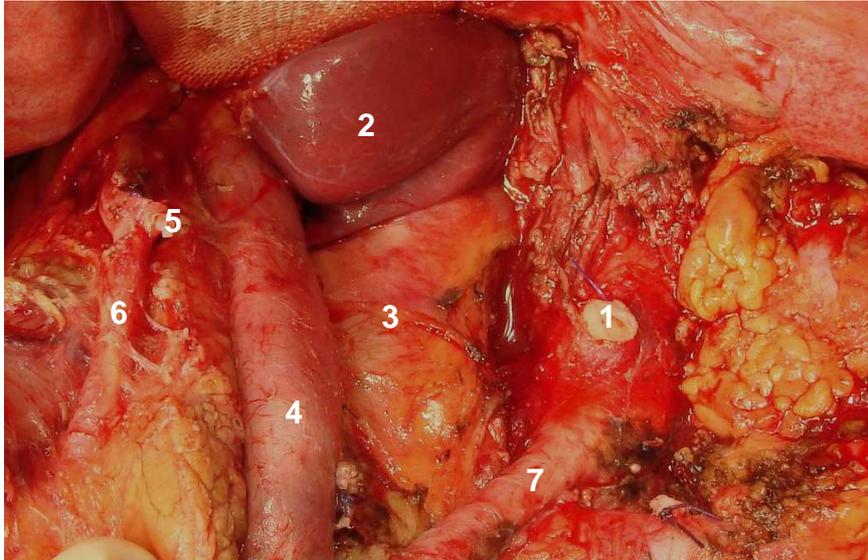
---



**Abbildung 4.7.:** Angiographie bei Tumorerinfiltration des Truncus coeliacus  
(1: A. lienalis, 2: A. hepatica communis, 3: A. hepatica propria)



**Abbildung 4.8.:** Angiographie nach Embolisation des Truncus coeliacus  
vor *Appleby-Operation*  
(1: A. lienalis, 2: A. hepatica propria, 3: Aa. pancreaticoduodenalis, 4: A. mesenterica superior)



**Abbildung 4.9.:** Operationssitus nach *Appleby-Operation*

(1: Truncus coeliacus Stumpf, 2: Leber, 3: V. cava inferior, 4: V. portae, 5: A. hepatica communis Stumpf, 6: A. gastroduodenalis, 7: A. mesenterica superior)

### 4.8. Operationsdauer

Informationen über die Operationszeit lagen von 93% der Pankreasresektionen (111/120) vor. Im Median betrug die Operationszeit einer Pankreasresektion 280 Minuten (Min-Max 140-745 Minuten). Wobei ein signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsmethode besteht. Eine totale Pankreatektomie dauert im Median mehr als 1,5-mal so lange wie eine Pankreaslinksresektion. Betrachtet man nur die Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom (95/120), betrug die Operationsdauer im Median 270 Minuten.

	n	Operationszeit		p-Wert*
		Median [Minuten]	Min-Max [Minuten]	
Pankreaslinksresektion	87	257	140-700	<0,001
totale Pankreatektomie	24	422	272-745	
<i>gesamt</i>	111	280	140-745	

**Tabelle 4.8.:** Operationsdauer nach operativem Eingriff (\* Mann-Whitney-U-Test)

### 4.9. Blutverlust

Zu 66% der Pankreasresektionen (79/120) lagen Informationen über den intraoperativen Blutverlust vor. Dieser betrug im Median 1000ml (Min-Max 100-5000ml). Wie in Tabelle 4.9. dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Blutverlustes zwischen den beiden Pankreasresektionen ( $p=0,022$ ). Eine totale Pankreatektomie führte dabei zu einem höheren intraoperativen Blutverlust als eine Pankreaslinksresektion.

	n	Blutverlust		p-Wert*
		Median [ml]	Min-Max [ml]	
Pankreaslinksresektion	58	850	100-3500	0,022
totale Pankreatektomie	21	1100	200-5000	
<i>gesamt</i>	<i>79</i>	<i>1000</i>	<i>100-5000</i>	

**Tabelle 4.9.:** Blutverlust nach operativem Eingriff (\* Mann-Whitney-U-Test)

Patienten, bei denen eine Gefäßresektion durchgeführt werden musste, zeigten einen signifikant höheren Blutverlust als solche ohne eine Gefäßresektion ( $p=0,035$ ).

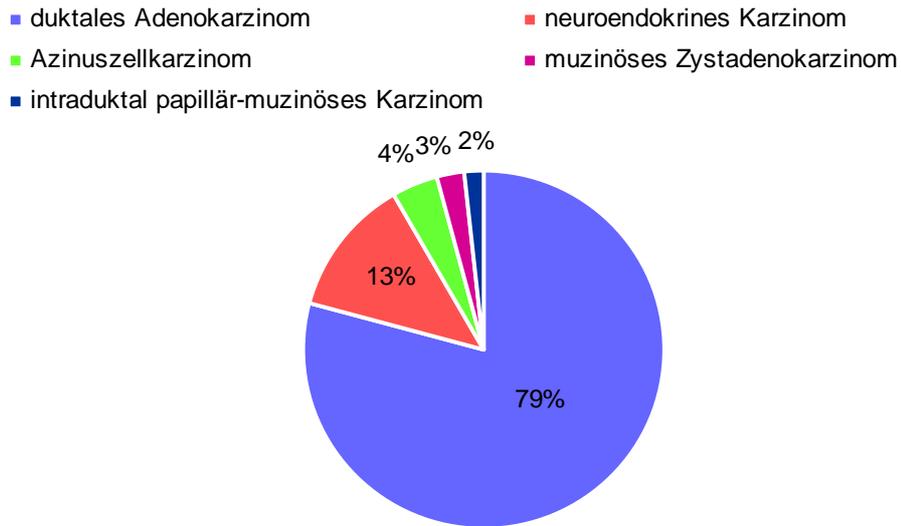
### 4.10. Histopathologische Ergebnisse

#### 4.10.1. Pathologien

Bei allen in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten fanden sich maligne Pankreastumoren epithelialen Ursprungs. Bei 79% der Tumoren (95/120) handelte es sich um duktales Adenokarzinome, gefolgt von neuroendokrinen Karzinomen in 13% der Fälle (15/120). Zu den selteneren Tumoren zählten mit 4% das Azinuszellkarzinom (5/120), mit 3% das muzinöse Zystadenokarzinom (3/120) sowie mit 2% der Tumoren intraduktal papillär-muzinöse Karzinome (2/120).

## 4. Ergebnisse

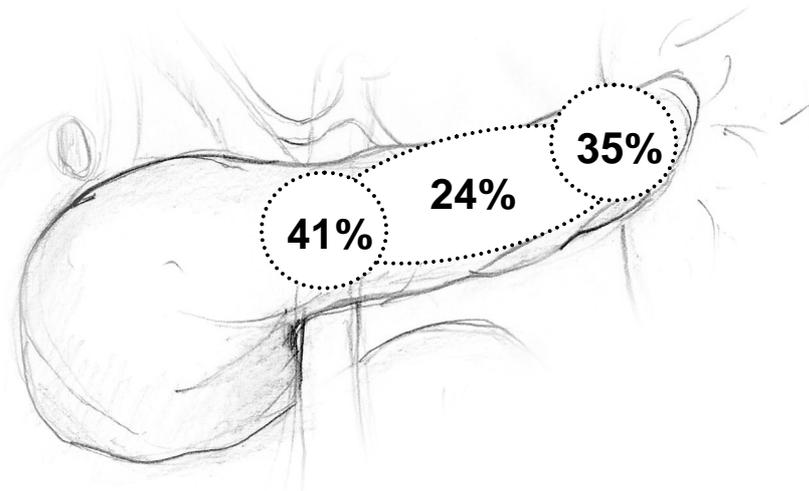
---



**Abbildung 4.10.:** pathologische Diagnosen aller Pankreastumore

### 4.10.2. Tumorlokalisation und -größe

Die Tumorlokalisation im linken Pankreas zeigte folgende Verteilung: 41% (49/120) der Tumoren waren nur im Pankreaskorpus lokalisiert, 35% (42/120) im Pankreasschwanz und 24% (29/120) erstreckten sich im Sinne einer Multizentrität über beide Bereiche.



**Abbildung 4.11.:** Tumorlokalisation im Pankreas

Angaben über die Größe lagen von 91% der resezierten Pankreastumore vor (109/120). Der größte Durchmesser betrug dabei im Median 5,0cm (Min-Max 1,1-16,0cm). Hinsichtlich der Tumorlokalisation im Pankreas zeigten sich keine Unterschiede in der Größe ( $p=0,552$ ).

### 4.10.3. T-Stadium

Mit 57% befanden sich mehr als die Hälfte der Patienten (69/120) zum Zeitpunkt der Resektion im Tumorstadium T3. 27% (33/120) befanden sich im Stadium T4. Lediglich 16% (18/120) hatten einen noch auf das Organ begrenzten Tumor.

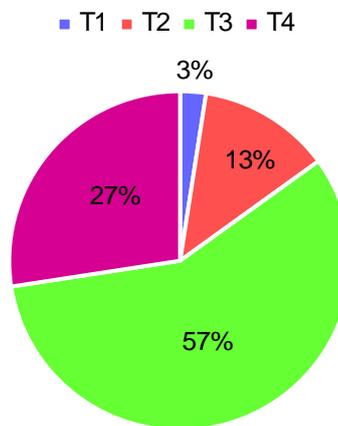


Abbildung 4.12.: T-Stadium

### 4.10.4. Lymphknoten

Rund zwei Drittel aller resezierten Patienten (81/120) hatten zum Operationszeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen.

Die Aufteilung der Patienten anhand des Lymphknotenverhältnisses (LN-ratio), welches aus der Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten und der Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten gebildet wird, zeigt Abbildung 4.14. Die Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten pro Patient lag im Median bei 15 (Min-Max 1-64). Die Einteilung in vier Gruppen folgt hierbei dem Vorschlag von Pawlik et al. [65].

## 4. Ergebnisse

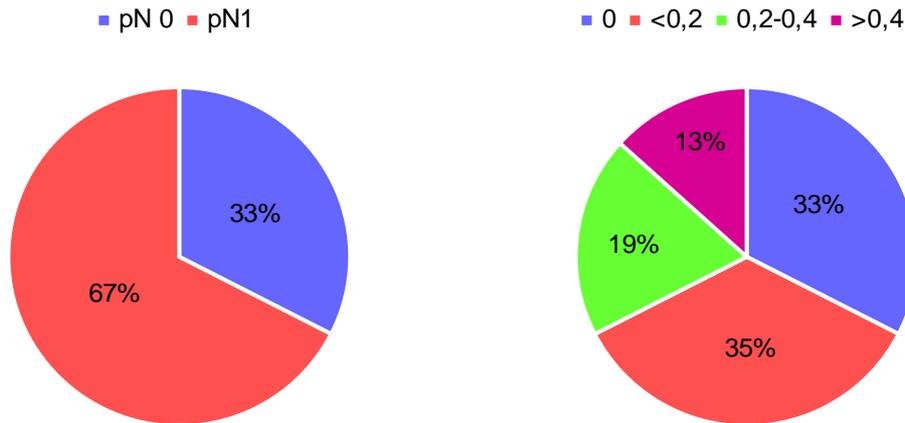


Abbildung 4.13.: N-Stadium

Abbildung 4.14.: LN-ratio

Von den 81 Patienten mit Lymphknotenmetastasen lagen von 58 (71%) genauere Angaben über die Lokalisation der positiven Lymphknoten vor. Bei 71% (41/58) der Patienten wurde die Lokalisation im histologischen Befund jedoch nur als peripankreatische oder lokale Lymphknoten dokumentiert, ohne diese weiter in Beziehung zum Pankreas zu beschreiben. Von den anderen 29% (19/59) der Patienten lagen genaue Daten über die lokale Verteilung vor, welche in Tabelle 4.10. dargestellt sind. Die Unterteilung der peripankreatischen Lymphknoten folgt dabei, wie in Abbildung 4.15. dargestellt, dem Vorschlag der TNM-Klassifikation [27].

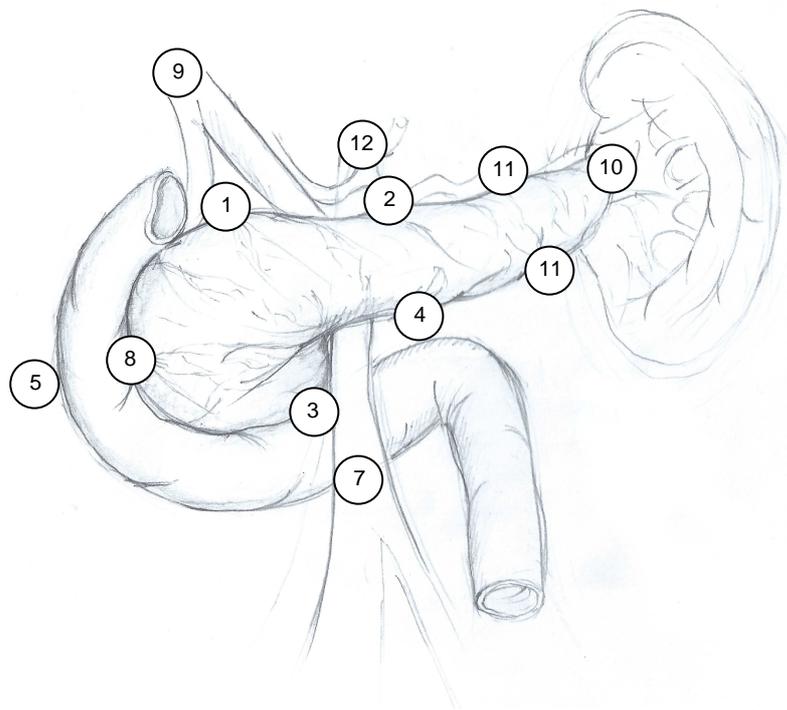


Abbildung 4.15.: Verteilung der positiven regionären Lymphknoten

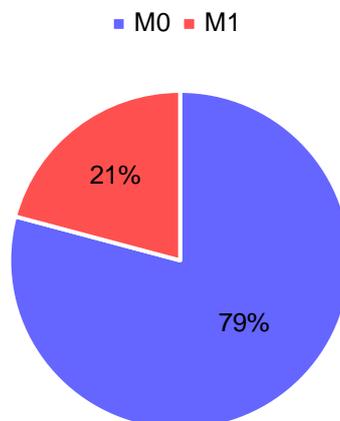
## 4. Ergebnisse

# in Abbildung 4.15.	Lagebeschreibung	positive Lymphknoten	
		n	n/19
1	oberhalb Pankreaskopf	-	-
2	oberhalb Pankreaskorpus	7	37%
3	unterhalb Pankreaskopf	-	-
4	unterhalb Pankreaskorpus	6	32%
5	pankreatikoduodenale vorne	-	-
6	peripylorisch	-	-
7	proximal mesenterial	-	-
8	pankreatikoduodenale hinten	-	-
9	Ligamentum hepaticoduodenale	3	16%
10	Milzhilus	3	16%
11	peripankreatisch Pankreasschwanz	12	63%
12	zöliakal	2	11%

**Tabelle 4.10.:** Verteilung der positiven regionären Lymphknoten

### 4.10.5. M-Stadium

Zum Operationszeitpunkt hatten bereits 21% der Patienten (25/120) Fernmetastasen.



**Abbildung 4.16.:** M-Stadium

Die Fernmetastasen wurden alle erst intra- oder postoperativ diagnostiziert und waren in 84% der Fälle (21/25) in der Leber lokalisiert. Bei zwei Patienten hatte der Tumor bereits össäre Metastasen gebildet und bei zwei weiteren Patienten lagen zum Zeitpunkt der Resektion bereits Lungenmetastasen vor, welche erst im postoperativen Staging detektiert wurden.

### 4.10.6. Grading

Abbildung 4.17. zeigt das Grading der Pankreastumoren. Insgesamt zeigten nur 17% aller Patienten (20/120) das histologische Bild eines gut differenzierten Tumors. Bei 83% (100/120) wurden mäßig bis schlecht bzw. niedrig differenzierte Tumoren diagnostiziert.

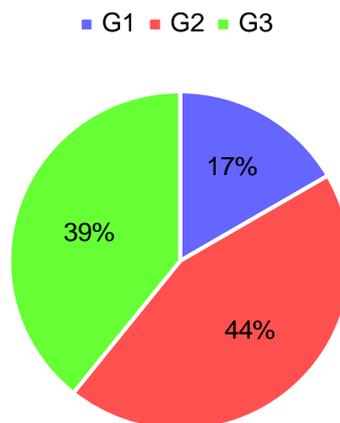


Abbildung 4.17.: Tumorigrading

### 4.10.7. UICC-Stadium

Nach der UICC Klassifizierung befanden sich mit 44% die meisten Patienten (53/120) im Stadium IIb, gefolgt von 22% der Patienten (26/120), die sich bereits im Stadium IV befanden.

## 4. Ergebnisse

---

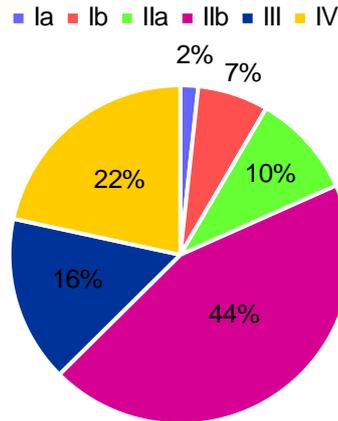


Abbildung 4.18.: UICC-Stadium

### 4.10.8. Radikalität

Bei über der Hälfte der Patienten (61/120) konnte durch die Resektion eine mikroskopische Tumorfreiheit in den Absetzungsrandern im Sinne einer R0-Situation erreicht werden.

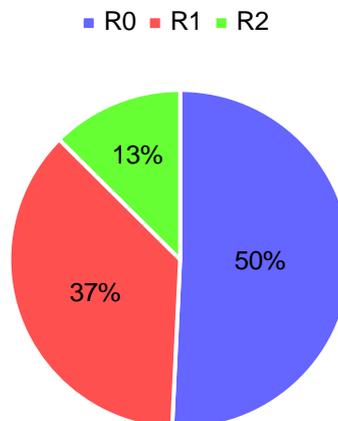


Abbildung 4.19.: Radikalität der Pankreasresektionen

### 4.10.9. Mikroinfiltration

Von 93% der Tumoren (112/120) lagen Informationen über eine Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa); von 89% (107/120) über eine Perineuralscheiden-

invasion vor. Ein Tumoreinbruch in die Lymphgefäße konnte bei 76% der Präparate nachgewiesen werden (85/112). Eine Perineuralscheideninvasion zeigte sich bei 56% der Tumoren (60/107).

### **4.11. Intraoperative Komplikationen**

Intraoperativ kam es bei 7% der Patienten (8/120) zu Komplikationen. Hierbei handelte es sich bei drei Patienten um stärkere Blutungen, die eine Massentransfusion von mehr als 10 Blutprodukten nötig machten. Die Blutung konnte bei allen drei Patienten chirurgisch gestillt und die Operation jeweils erfolgreich beendet werden. Bei weiteren drei Patienten kam es zu einer katecholaminpflichtigen Hypotension und bei 2 Patienten traten intraoperativ Herzrhythmusstörungen auf. Kein Patient ist intraoperativ verstorben.

### **4.12. Postoperative Komplikationen**

Die postoperative Morbiditätsrate aller Patienten lag bei 43% (51/120).

Den größten Anteil der postoperativen Komplikationen bilden Pankreasfisteln, welche durch erhöhte Pankreasenzymwerte im Drainagesekret nachgewiesen wurden. Diese traten bei 12% (14/120) der Patienten auf. Gastrointestinale Beschwerden im Sinne von Diarrhöen, Erbrechen oder gastraler Atonie, die sich in den meisten Fällen durch einen prolongierten Kostaufbau bemerkbar machte, waren die zweithäufigste postoperative Komplikationen und traten bei 10% (12/120) der Patienten auf. Weitere häufige Komplikationen waren Wundheilungsstörungen sowie Pneumonien bei jeweils 9 Patienten (8%). Tabelle 4.11. zeigt eine genaue Auflistung aller postoperativen Komplikationen mit Häufigkeit, wobei mehrere Diagnosen pro Patient möglich sind.

## 4. Ergebnisse

Art der Komplikation	n ( <sup>n</sup> / <sub>120</sub> )
Pankreasfistel	14 (12%)
intestinale Beschwerden	12 (10%)
Wundheilungsstörung	9 (8%)
Pneumonie	9 (8%)
Peritonitis	7 (6%)
Herzrhythmusstörung	6 (5%)
Anastomosensuffizienz	6 (5%)
Pleuraerguss	5 (4%)
Sepsis	5 (4%)
Intraabdominelle Abszesse	4 (3%)
Lymphfistel	3 (3%)
Blutung	3 (3%)
Durchgangssyndrom	2 (2%)
Lungenarterienembolie	2 (2%)
Pankreatitis	1 (1%)
Ulcus ventriculi	1 (1%)
Subileus	1 (1%)

**Tabelle 4.11.:** Postoperative Komplikationen nach Häufigkeit

Tabelle 4.12. zeigt die Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Grad der Komplikation anhand der Klassifikation von Clavien und Dindo [Anhang 7.4.2.].

Grad der Komplikation	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V	keine Komplikation
n	12	14	7	2	5	5	6	69
( <sup>n</sup> / <sub>120</sub> )	(10%)	(12%)	(6%)	(2%)	(4%)	(4%)	(5%)	(57%)

**Tabelle 4.12.:** Postoperative Komplikationen nach Grad der Komplikation

### **4.13. Revisionsoperationen**

Die meisten postoperativen Komplikationen konnten konservativ behandelt werden. Eine erneute chirurgische Revision war bei 11% der Patienten (13/120) nötig. Indikationen zur operativen Revision waren hier in den meisten Fällen eine Peritonitis (8/13), teilweise mit Sekundärkomplikationen wie abdominelles Kompartmentsyndrom, Paralyse, Schock, oder Multiorganversagen. Weitere Indikationen zur Relaparotomie waren intraabdominelle Blutungen (4/13) sowie bei einem Patienten ein ausgeprägter Subileus.

### **4.14. Perioperative Letalität**

Während des postoperativen Krankenhausaufenthalts verstarben 6 Patienten, was einer Mortalitätsrate von 5% entspricht. Tabelle 4.13. zeigt eine genaue Auflistung der verstorbenen Patienten. Die führende Todesursache hierbei war das Multiorganversagen im Rahmen einer fulminanten Sepsis bei drei Patienten. Die Patientin mit der unklaren Todesursache wurde am 8. postoperativen Tag morgens leblos im Krankenhausbett der Normalstation aufgefunden. Sie erlag mit hoher Wahrscheinlichkeit ihren bekannten schweren Herzrhythmusstörungen. Eine Obduktion zur weiteren Diagnostik erfolgte jedoch nicht.

## 4. Ergebnisse

Alter [Jahren]	Operation	Todesursache	Überleben [Tage]
57	multiviszerele Pankreas- linksresektion mit arterieller Gefäßresektion	septisches Multiorganversagen	27
81	Pankreaslinksresektion	Leberversagen	25
72	Pankreaslinksresektion	unklar	8
78	multiviszerele totale Duodeno- pankreatektomie mit arterieller Gefäßresektion	hämorrhagischer Schock nach intraabdomineller Blutung	14
56	multiviszerele Pankreaslinksresektion	septisches Multiorganversagen	42
78	Pankreaslinksresektion	septisches Multiorganversagen	29

**Tabelle 4.13.:** Postoperative Mortalität

### 4.15. Intensivstations- und Krankenhausverweildauer

Über die Dauer des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation lagen Daten von 79% der Patienten (95/120) vor. Im Median lag die Aufenthaltsdauer bei 3 Tagen (Min-Max 1-110 Tage). Postoperative Komplikationen führten hierbei zu einem signifikanten Anstieg der Liegezeit auf der Intensivstation ( $p=0,009$ ).

		ITS-Aufenthalt			p-Wert*
		n	Median [Tage]	Min-Max [Tage]	
intraoperative Komplikationen	ja	8	4	1-24	n.s. (0,475)
	nein	87	3	1-110	
postoperative Komplikationen	ja	39	4	1-110	0,009
	nein	56	2	1-22	
<i>gesamt</i>		95	3	1-110	

**Tabelle 4.14.:** Intensivstationsverweildauer nach Komplikationen (\* Mann-Whitney-U-Test)

## 4. Ergebnisse

Angaben über die Krankenhausverweildauer lagen von 88% der Patienten (106/120) vor. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts aller resezierten Patienten lag im Median bei 22 Tagen (Min-Max 5-137 Tage).

		n	KRH-Aufenthalt		p-Wert*
			Median [Tage]	Min-Max [Tage]	
intraoperative Komplikationen	ja	8	34	14-133	n.s. (0,075)
	nein	98	22	5-22	
postoperative Komplikationen	ja	42	29	13-137	<0,001
	nein	64	20	5-20	
<i>gesamt</i>		106	22	5-137	

**Tabelle 4.15.:** Krankenhausverweildauer nach Komplikationen (\* Mann-Whitney-U-Test)

### 4.16. Nachbehandlung

Bezüglich der Nachbehandlung der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom lagen Daten von 89% der Patienten (93/105) vor.

Hiervon erfolgte bei 70% (65/93) postoperativ eine adjuvante Chemotherapie. Eine kombinierte Radio-Chemotherapie erfolgte bei keinem Patienten. Bei 28 Patienten (30%) erfolgte keine zytostatische Nachbehandlung.

In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die postoperative Chemotherapie als Monotherapie mit Gemcitabin (48/65). Bei 15 Patienten (23%) wurde mit einer zytostatischen Kombinationstherapie mit Gemcitabin und einer oder mehreren anderen Substanzen behandelt. Nur 2 Patienten (3%) wurden ohne Gemcitabin therapiert. Eine genaue Auflistung der postoperativ verwendeten Medikamente zeigt Tabelle 4.16.

## 4. Ergebnisse

zytostatische Substanz	n ( <sup>n</sup> / <sub>66</sub> )	
Gemcitabin	48 (74%)	
Gemcitabin +	5-Fluoruracil + Streptozotocin	4 (6%)
	5-Fluoruracil + Folinsäure	3 (5%)
	5-Fluoruracil + Cisplatin + Folinsäure	3 (5%)
	Erlotinib	3 (5%)
	5-Fluoruracil	2 (3%)
5-Fluoruracil + Folinsäure	1 (2%)	
Pemetrexed	1 (2%)	

**Tabelle 4.16.:** verwendete zytostatische Substanzen bei postoperativer Chemotherapie

### 4.17. Resektionsgruppen im Vergleich

Alle Patienten wurden in zwei Resektionsgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst die 66 Patienten, bei denen eine multiviszzerale Resektion durchgeführt wurde, die andere Gruppe die restlichen 48 Patienten, bei denen eine Pankreasresektion nach Standard ohne die Resektion weiterer Strukturen durchgeführt wurde.

Tabelle 4.17. zeigt die Unterschiede der Patientenmerkmale in den zwei Resektionsgruppen. Keines der untersuchten Merkmale unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen. Die Patienten sind bezüglich der Patientenmerkmale daher statistisch gleich verteilt.

## 4. Ergebnisse

		n	multiviszzerale Resektion		p-Wert
			nein (n=48)	ja (n=72)	
Geschlecht	männlich	63	24	39	n.s.^ (0,749)
	weiblich	57	24	33	
Alter [Jahre]	Median	120	62	64	n.s.* (0,705)
	Min-Max		31-88	31-79	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Median	93	23,3	23,1	n.s.* (0,798)
	Min-Max		18,3-32,3	14,6-53,0	
Vorerkrankung	ja	80	38	42	n.s.^ (0,074)
	nein	34	10	24	
Alkoholkonsum	ja	24	9	15	n.s.^ (0,407)
	nein	72	34	38	
Nikotin	ja	38	20	18	n.s.^ (0,294)
	nein	58	23	25	
Familienanamnese	positiv	11	6	5	n.s.^ (0,648)
	negativ	28	13	15	
abdominelle Voroperation	ja	52	25	27	n.s.^ (0,304)
	nein	50	19	31	
Symptombdauer [Tage]	Median	67	66	80	n.s.* (0,658)
	Min-Max		6-439	7-393	
CA19-9 präoperativ [U/ml]	Median	81	68	209	n.s.* (0,159)
	Min-Max		3-26900	1-48710	

**Tabelle 4.17.:** Patientenmerkmale nach Resektionsgruppe

(\*Mann-Whitney-U-Test, ^Chi-Quadrat-Test)

In Tabelle 4.18. sind die Resektionsgruppen verglichen bezüglich der Tumormerkmale dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich der Tumorlokalisation. Multizentrisch im linken Pankreas verteilte Tumoren mussten im Vergleich zu Tumoren, die nur den Pankreaskorpus oder den -schwanz betrafen, signifikant häufiger multiviszeral reseziert werden, um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen. Auch bei den Parametern Tumorstadium (T- & UICC-Stadium) sowie Fernmetastasierung bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Resektionsgruppen. Multiviszeral resezierte Tumoren befanden sich danach in einem

#### 4. Ergebnisse

höheren T- und UICC-Stadium und zeigten häufiger bereits eine Metastasierung in andere Organe. Bezüglich der Mikroinfiltration in die Lymphgänge bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Resektionsgruppen.

		n	multiviszzerale Resektion		p-Wert
			nein (n=48)	ja (n=72)	
Tumorlokalisation	Schwanz	43	19	18	0,003 <sup>^</sup>
	Korpus	42	24	30	
	multizentrisch	29	5	24	
Tumorgröße [cm]	Median	114	4,0	5,5	n.s.* (0,705)
	Min-Max		1,1-15,0	2,0-16,0	
Pathologie	duktales Adenokarzinom	95	33	62	n.s. <sup>^</sup> (0,085)
	neuroendokrines Karzinom	15	9	6	
	Azinuszellkarzinom	5	2	3	
	muzinöses Zystadenokarzinom	3	3	0	
	intraduktal papillär-muzinöses Karzinom	2	1	1	
T	T1	3	2	1	0,002 <sup>^</sup>
	T2	15	11	4	
	T3	69	29	40	
	T4	33	6	27	
N	N0	37	19	20	n.s. <sup>^</sup> (0,233)
	N1	77	29	52	
LN-Ratio	0	39	19	20	n.s. <sup>^</sup> (0,529)
	<0,2	42	16	26	
	0,2-0,4	23	7	16	
	>0,4	16	6	10	
M	M0	95	47	48	<0,001 <sup>^</sup>
	M1	25	1	24	
Radikalität	R0	61	26	35	n.s. <sup>^</sup> (0,812)
	R1	44	16	28	
	R2	15	6	9	

#### 4. Ergebnisse

UICC	Ia	2	2	0	<0,001 <sup>^</sup>
	Ib	8	5	3	
	IIa	10	8	2	
	IIb	49	26	23	
	III	26	2	24	
	IV	28	13	15	
Grading	G1	20	12	8	n.s. <sup>^</sup> (0,094)
	G2	53	17	36	
	G3	47	19	28	
Lymphangiosis carcinomatosa	ja	85	28	57	0,007 <sup>^</sup>
	nein	27	17	10	
Perineuralscheideninvasion	ja	60	22	38	n.s. <sup>^</sup> (0,326)
	nein	47	22	25	

**Tabelle 4.18.:** Tumormerkmale nach Resektionsgruppe

(\*Mann-Whitney-U-Test, <sup>^</sup>Chi-Quadrat-Test)

Vergleicht man die beiden Resektionsgruppen hinsichtlich der therapiebezogenen Merkmale, zeigte sich nur die Operationsdauer und der intraoperative Blutverlust signifikant unterschiedlich. Eine multiviszzerale Resektion dauert länger und führt zu einem höheren Blutverlust als eine Standardresektion. Ein Unterschied in Bezug auf die Komplikationen besteht statistisch nicht, ebenso wie auch für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus gesamt.

#### 4. Ergebnisse

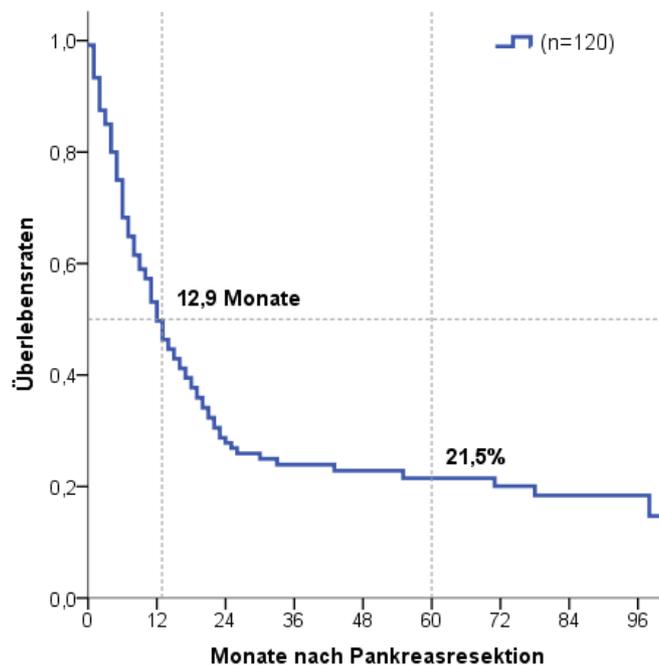
		n	multiviszzerale Resektion		p-Wert
			nein (n=48)	ja (n=72)	
Operation	Pankreaslinksresektion	94	39	55	n.s.^ (0,652)
	totale Pankreatektomie	26	9	17	
Operationsdauer [Minuten]	Median	111	250	300	0,028*
	Min-Max		140-745	168-700	
Blutverlust [ml]	Median	79	675	1000	0,003*
	Min-Max		100-3000	100-5000	
intraoperative Komplikationen	ja	8	3	5	n.s.^ (1,000)
	nein	112	45	67	
postoperative Komplikationen	ja	51	20	31	n.s.^ (0,936)
	nein	69	28	41	
Grad der postoperativen Komplikation	I	12	4	8	n.s.^ (0,684)
	II	14	6	8	
	IIIa	7	3	4	
	IIIb	2	1	1	
	IVa	5	3	2	
	IVb	5	0	5	
postoperative Letalität	ja	6	3	3	n.s.^ (0,682)
	nein	114	45	69	
Revisionsoperation	ja	13	4	9	n.s.^ (0,560)
	nein	107	44	63	
ITS-Aufenthalt [Tagen]	Median	87	2	4	n.s.* (0,077)
	Min-Max		1-21	1-110	
Krankenhaus- aufenthalt [Tagen]	Median	106	22	23	n.s.* (0,643)
	Min-Max		12-62	5-137	

**Tabelle 4.19.:** Therapiemerkmale nach Resektionsgruppe

(\*Mann-Whitney-U-Test, ^Chi-Quadrat-Test)

### 4.18. Überleben

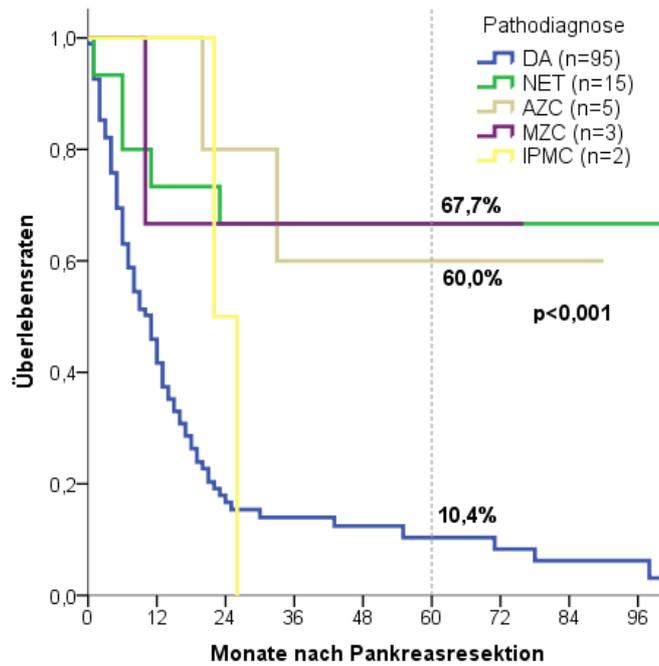
Das mediane Überleben aller 120 Patienten betrug 12,9 Monate. 63 Patienten überlebten das erste Jahr nach der Pankreasresektion, was einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53,1% entspricht. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 21,5%. Abbildung 4.20. zeigt die Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs.



**Abbildung 4.20.:** Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs

Die Überlebenszeiten unterschieden sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf die einzelnen Pathologien der Tumore. In Tabelle 4.20. sind die Überlebenszeiten der einzelnen Pathologien dargestellt. Das mediane Überleben bei duktalem Adenokarzinom ist mit 11,1 Monaten am niedrigsten. Bei einem intraduktal papillär-muzinösem Karzinom beträgt das mediane Überleben 26,0 Monate, bei einem muzinösen Zystadenokarzinom 76,0 Monate, bei einem Azinuszellkarzinom 90,0 Monate und bei Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor 143,0 Monate.

## 4. Ergebnisse



**Abbildung 4.21.:** Überlebenszeit in Abhängigkeit der Pathologie

(DA: duktales Adenokarzinom; NET: neuroendokrines Karzinom; AZC: Azinuszellkarzinom; MZC: muzinöses Zystadenokarzinom; IPMC: intraduktal papillär-muzinöses Karzinom)

	n	medianes Überleben [Monate]	1-Jahres Überleben [%]	5-Jahres Überleben [%]	p-Wert [log Rank]	
Pathologie	DA	95	11,1	46,0	10,4	<math>< 0,001</math>
	NET	15	143,0	73,3	66,7	
	AZC	5	90,0	100	60,0	
	MZC	3	76,0	66,7	66,7	
	IPMC	2	26,0	100	-	

**Tabelle 4.20.:** Überlebenszeit in Abhängigkeit der Pathologie

(DA: duktales Adenokarzinom; NET: neuroendokrines Karzinom; AZC: Azinuszellkarzinom; MZC: muzinöses Zystadenokarzinom; IPMC: intraduktal papillär-muzinöses Karzinom)

### 4.19. Prognosefaktoren des duktales Adenokarzinoms - univariate Analyse

Die folgenden drei Tabellen zeigen die univariate Analyse um potentielle Prognosefaktoren für das Überleben bei einem duktales Adenokarzinoms im Pankreaskorpus oder -schwanz zu identifizieren. Im Anschluss erfolgt die grafische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der statistisch signifikanten Prognosefaktoren. In Tabelle 4.21. sind dazu die Patientenmerkmale dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass lediglich ein präoperativ erhöhtes CA 19-9 einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte.

		n	medianes Überleben [Monate]	1-Jahres Überleben [%]	5-Jahres Überleben [%]	p-Wert [log Rank]
Geschlecht	männlich	49	13,2	52,5	14,7	n.s. (0,149)
	weiblich	46	9,5	39,1	-	
Alter [Jahre]	≤63,5	43	9,4	43,3	12,0	n.s. (0,564)
	>63,5	52	11,7	48,1	5,6	
positive Familienanamnese	ja	9	9,5	44,4	-	n.s. (0,188)
	nein	20	12,0	50,0	13,3	
Nikotinkonsum	ja	33	14,5	57,6	18,2	n.s. (0,059)
	nein	42	8,3	31,0	2,4	
Alkoholkonsum	ja	17	11,5	47,1	11,8	n.s. (0,560)
	nein	58	9,5	41,4	8,6	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	≤25	51	11,3	47,1	7,8	n.s. (0,929)
	>25	21	8,3	28,6	14,3	
Vorerkrankung	ja	64	8,8	40,6	12,3	n.s. (0,704)
	nein	25	12,3	52,0	-	
Voroperationen	ja	40	9,7	42,5	-	n.s. (0,229)
	nein	41	11,3	46,3	19,2	
CA19-9 präoperativ [U/ml]	≤37	49	17,0	50,0	28,6	0,025
	>37	14	8,6	36,7	3,1	

**Tabelle 4.21.:** Univariate Analyse der Patientenmerkmale

#### 4. Ergebnisse

Die Tabelle 4.22. gibt die Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom verglichen bezüglich der Tumormerkmale als mögliche Prognosefaktoren wieder. Signifikante Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit sind die Tumorgröße, das T- und das M-Stadium, das Grading, die LN-ratio, das UICC-Stadium sowie die Mikroinfiltration in Lymphgängen.

		n	medianes Überleben [Monate]	1-Jahres Überleben [%]	5-Jahres Überleben [%]	p-Wert [log Rank]
Tumor-lokalisierung	Schwanz	27	9,5	48,1	12,2	n.s. (0,297)
	Korpus	45	12,4	52,7	11,7	
	multizentrisch	23	7,2	30,4	8,7	
Tumorgröße [cm]	<5	42	14,5	59,5	16,6	0,001
	≥5	47	6,6	29,8	4,3	
T-Stadium	T1	3	21,5	100	33,3	0,008
	T2	7	14,5	71,4	14,3	
	T3	57	11,3	45,0	10,8	
	T4	28	6,5	35,7	3,6	
N-Stadium	N0	26	11,5	46,2	8,7	n.s. (0,684)
	N1	69	10,2	45,9	11,5	
LN-ratio	0	26	11,5	46,2	8,7	0,040
	<0,2	33	13,5	59,8	22,0	
	0,2-0,4	22	9,0	40,9	-	
	>0,4	14	4,5	21,4	-	
M-Stadium	M0	75	12,4	51,6	11,4	0,009
	M1	20	5,0	25,0	-	
Grading	G1	2	71,0	50,0	50,0	0,049
	G2	48	11,6	47,2	18,9	
	G3	45	8,3	44,4	-	
Radikalität	R0	47	11,1	46,0	12,1	n.s. (0,560)
	R1	37	11,3	45,9	-	
	R2	11	9,5	45,5	-	
UICC-Stadium	Ia	2	141,0	100	50,0	<0,001
	Ib	3	12,5	66,7	-	
	Ila	8	11,5	37,5	-	

#### 4. Ergebnisse

	IIb	45	13,4	54,9	15,0	
	III	16	12,0	50,0	6,3	
	IV	21	4,8	19,0	-	
Lymphangiosis carcinomatosa	ja	73	11,1	46,1	8,1	0,047
	nein	16	20,0	56,3	25,0	
Perineuralscheideninvasion	ja	56	11,9	49,5	8,8	n.s. (0,525)
	nein	26	8,3	42,3	18,5	

**Tabelle 4.22.:** Univariate Analyse der Tumormerkmale

Bezüglich der therapiebezogenen Merkmale zeigten sich die Operationsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Revisionsoperationen und eine postoperativ durchgeführte Chemotherapie als signifikante Prognosefaktoren [Tabelle 4.23.].

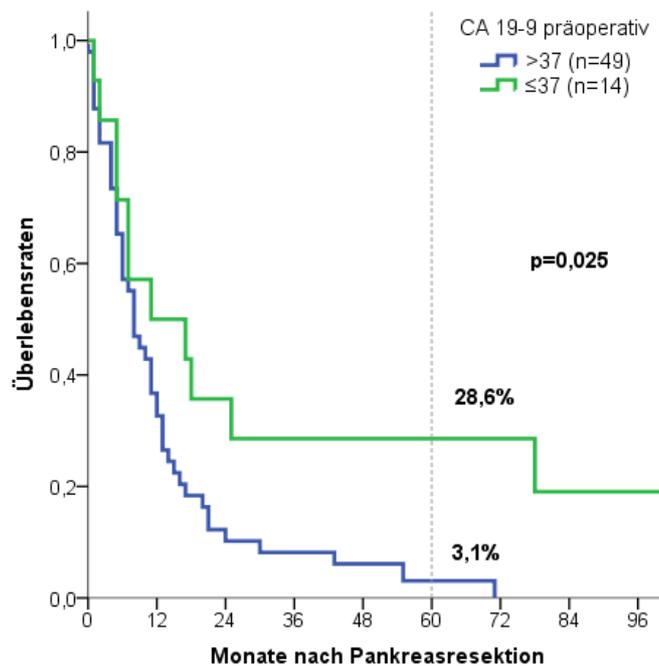
		n	medianes Überleben [Monate]	1-Jahres Überleben [%]	5-Jahres Überleben [%]	p-Wert [log Rank]
Operation	Linksresektion	73	12,1	50,3	10,5	n.s. (0,253)
	Pankreatektomie	22	9,0	31,8	9,1	
multiviszerales Resektion	ja	62	7,4	39,8	9,4	n.s. (0,065)
	nein	33	14,5	57,6	10,9	
Gefäßresektion	ja	25	7,1	29,9	-	n.s. (0,355)
	nein	70	12,5	51,4	10,0	
Gefäßresektion	nein	93	12,5	51,4	10,0	n.s. (0,569)
	Pfortader	12	8,0	25,0	-	
	arteriell	13	5,5	36,9	-	
Operationsdauer [Minuten]	≤270	46	16,9	56,5	17,1	0,003
	>270	42	9,2	34,6	4,9	
Blutverlust [ml]	≤1000	34	9,0	38,2	8,8	n.s. (0,747)
	>1000	21	8,5	38,1	14,3	
intraoperative Komplikationen	ja	6	11,0	33,3	-	n.s. (0,369)
	nein	89	11,1	46,8	11,1	

#### 4. Ergebnisse

postoperative Komplikationen	ja	44	8,3	34,1	-	n.s. (0,142)
	nein	51	13,1	56,5	14,8	
Revisionsoperation	ja	8	4,0	-	-	<0,001
	nein	87	12,0	50,0	11,3	
ITS-Aufenthalt [Tage]	≤3	39	14,5	55,8	13,5	0,033
	>3	35	8,3	40,0	8,6	
Krankenhaus- aufenthalt [Tage]	≤22	44	14,3	60,9	15,8	0,024
	>22	46	8,0	32,6	5,5	
adjuvante Chemotherapie	ja	57	14,1	62,7	15,2	<0,001
	nein	26	4,7	19,2	-	

**Tabelle 4.23.:** Univariate Analyse der Therapiemerkmale

Einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p=0,025$ ) zeigte ein präoperativ normwertiges CA-19-9, wie in Abbildung 4.22. dargestellt.



**Abbildung 4.22.:** Überlebenszeit in Abhängigkeit des präoperativen CA 19-9 Wertes

## 4. Ergebnisse

Das Überleben in Bezug auf die Tumorgroße im histologischen Präparat zeigt Abbildung 4.23. Das mediane Überleben für Patienten mit Tumoren von unter 5cm in der größten Ausdehnung betrug 14,5 Monate und war damit signifikant ( $p= 0,001$ ) länger als 6,6 Monate bei Patienten mit einem größeren Tumor.

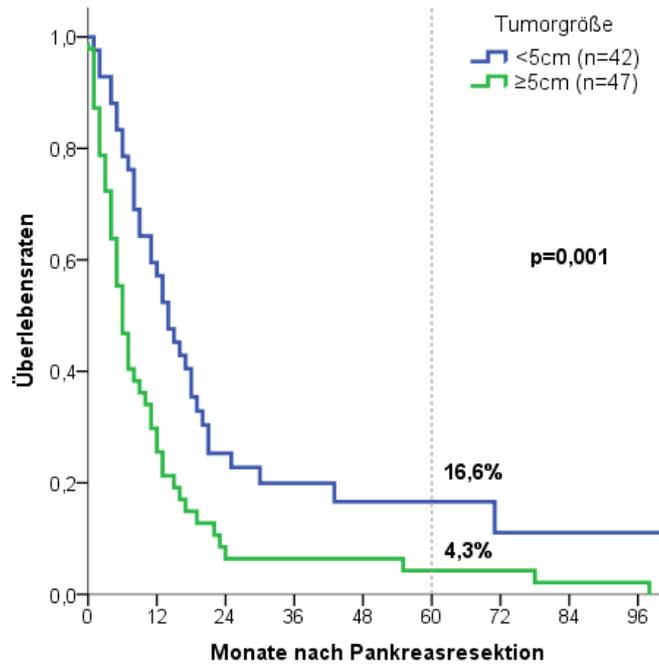


Abbildung 4.23.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorgroße

## 4. Ergebnisse

Abbildung 4.24. zeigt das postoperative Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums. Hierbei ergeben sich mediane Überlebenszeiten von 21,5 Monaten bei T1, 14,5 Monate bei T2, 11,3 Monate für das T3-Stadium und 6,5 Monate bei einem histologischen T4-Tumor. Dieser Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit ist statistisch signifikant ( $p=0,008$ ).

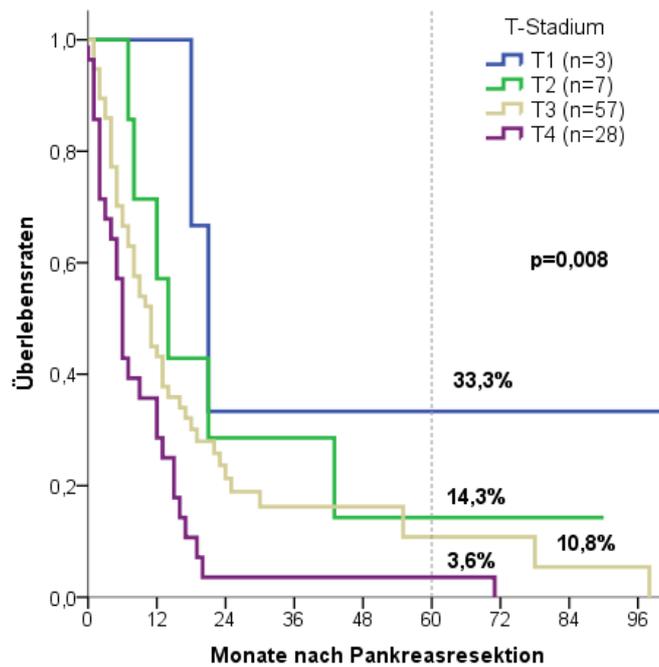


Abbildung 4.24.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorausdehnung (T-Stadium)

## 4. Ergebnisse

Abbildung 4.25. zeigt den Lymphknotenstatus der Patienten unterteilt nach ihrer LN-ratio. Dabei ergab sich für die N0-Patienten ein medianes Überleben von 11,5 Monaten, ähnlich wie für die Patienten mit einem Lymphknotenbefall und einer LN-ratio von  $<0,2$  (13,5 Monate). Für Patienten mit einer LN-ratio zwischen 0,2 und 0,4 zeigte sich ein medianes Überleben von 9,0 Monaten, für eine LN-ratio von  $>0,4$  sind es 4,5 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei bei der Log Rank Analyse ( $p=0,040$ ). Zwischen den einzelnen Schichten bestand ebenfalls eine Signifikanz (Breslow Wilcox Test) für den Vergleich von 0 mit  $>0,4$  ( $p=0,034$ ), von  $<0,2$  mit  $>0,4$  ( $p=0,002$ ) und von 0,2-0,4 mit  $>0,4$  ( $p=0,047$ ). Im Vergleich der niedrigeren Verhältnisse untereinander (0 vs.  $<0,2$ ) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit.

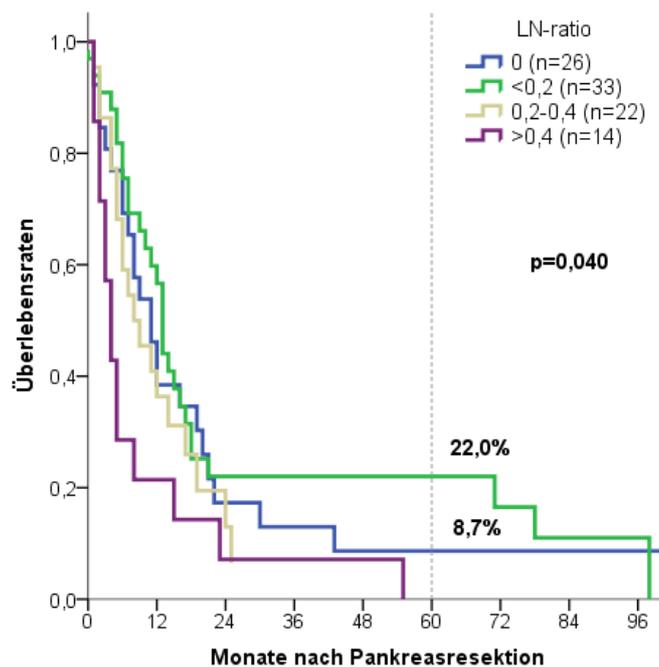


Abbildung 4.25.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der LN-ratio

## 4. Ergebnisse

Einen statistisch signifikanten Einfluss ( $p=0,009$ ) auf das Überleben hatte auch der Nachweis von synchronen Lebermetastasen zum Operationszeitpunkt wie in Abbildung 4.26. dargestellt. Patienten mit Lebermetastasen hatten ein medianes Überleben von 5,0 Monaten im Vergleich zu metastasenfreien Patienten mit 12,4 Monaten.

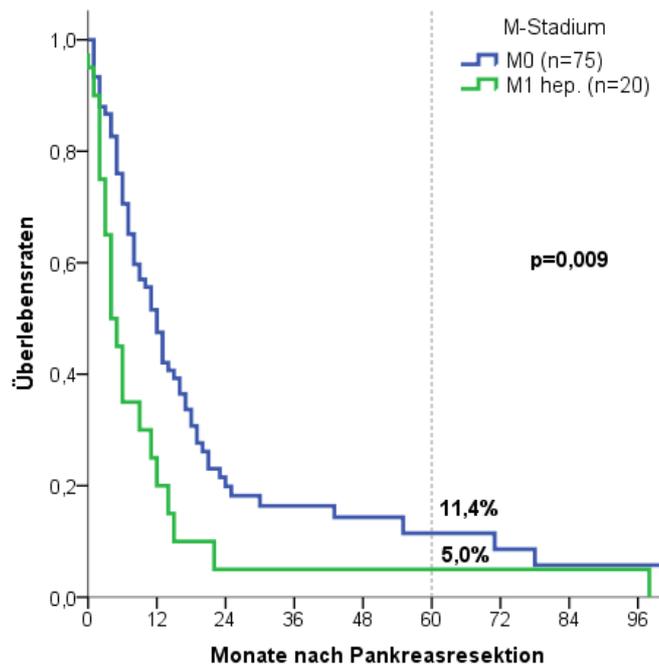


Abbildung 4.26.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lebermetastasen (M-Stadium)

## 4. Ergebnisse

Beim Grading ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten ( $p=0,049$ ). Das mediane Überleben für Patienten mit gut differenziertem G1-Tumor betrug 71,0 Monaten, für G2- und G3-Tumore von 11,6 und 8,3 Monaten [Abbildung 4.27].

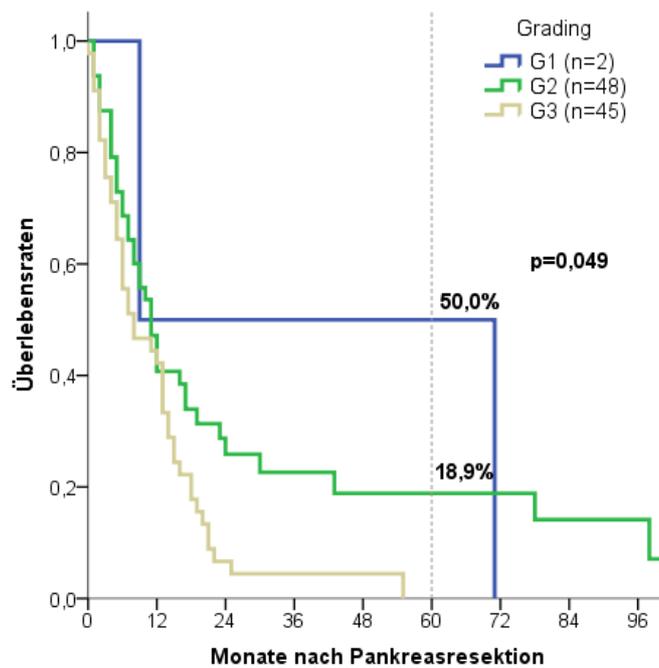


Abbildung 4.27.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des histologischen Grading

## 4. Ergebnisse

Abbildung 4.28. zeigt das Überleben der Patienten nach UICC-Stadium. Hierbei sank die Überlebenszeit signifikant ( $p < 0,001$ ) mit Zunahme des Stadiums, in dem sich die Patienten zum Operationszeitpunkt befinden. So haben Patienten im Stadium Ia eine mediane Überlebenszeit von 141,0 Monaten im Gegensatz zu Patienten im höchsten Stadium IV mit nur 4,8 Monaten und keinen Überlebenden nach 5 Jahren.

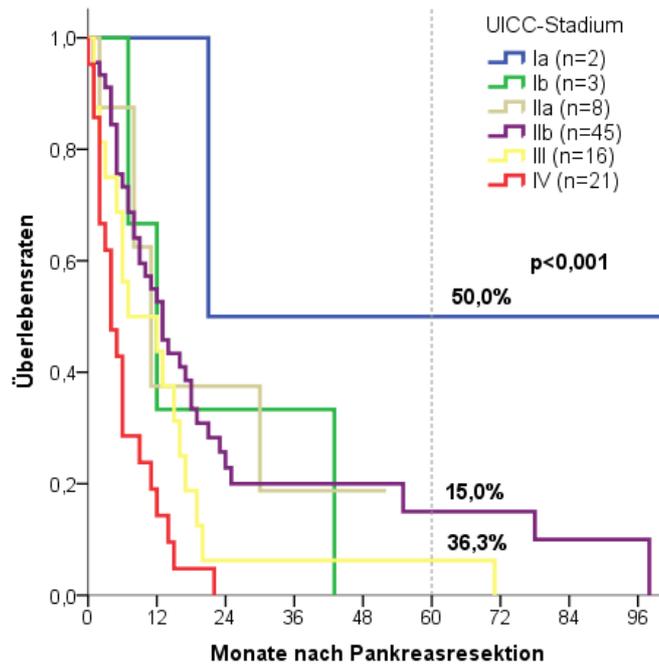


Abbildung 4.28.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des UICC-Stadium

## 4. Ergebnisse

Abbildung 4.29. zeigt den signifikanten ( $p=0,002$ ) Überlebensvorteil von Patienten ohne eine Mikroinfiltration des Tumors in die Lymphgefäße. Ist histologisch keine Lymphangiosis nachzuweisen, liegt das mediane Überleben bei 20,0 Monaten. Bei Tumoreinbruch in die Lymphgefäße sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit hingegen auf 11,1 Monate.

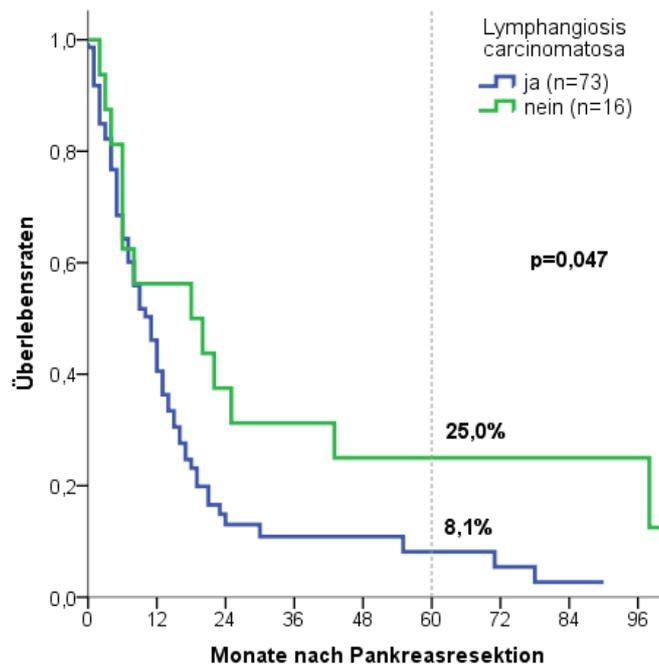


Abbildung 4.29.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion

## 4. Ergebnisse

Wie in Abbildung 4.30. dargestellt, überlebten Patienten mit einer Operationszeit von  $\leq 270$  Minuten signifikant länger als solche mit einer längeren Operationsdauer. ( $p=0,003$ ).

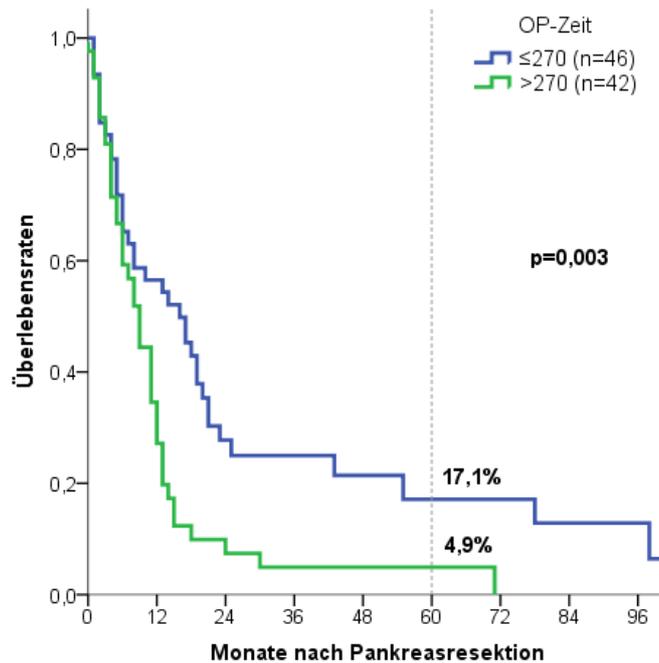
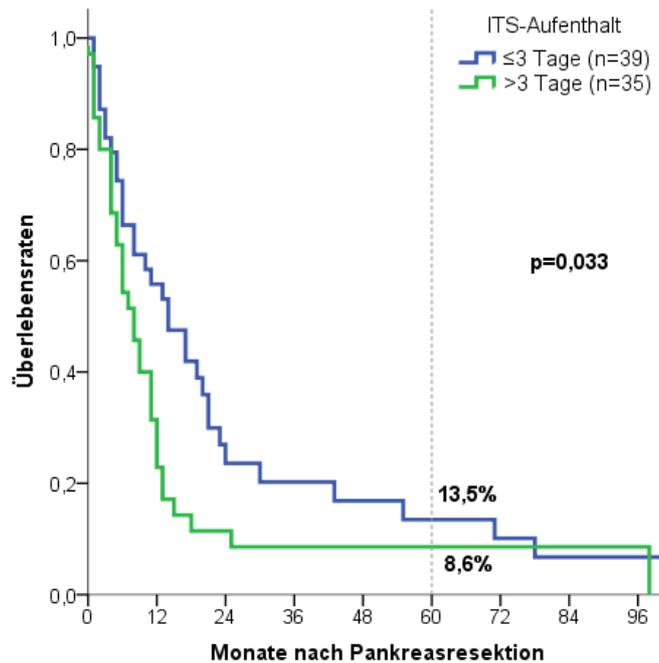


Abbildung 4.30.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Operationsdauer

## 4. Ergebnisse

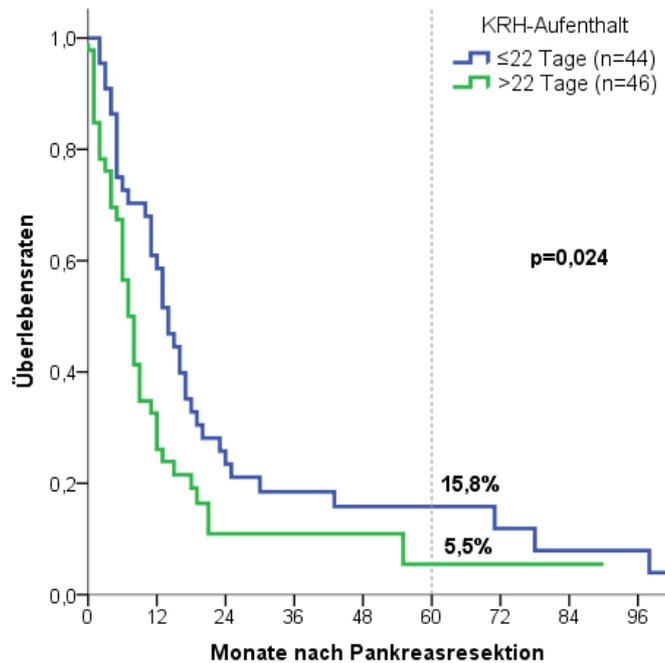
Abbildung 4.31. zeigt, dass ein längerer Aufenthalt (>3 Tage) auf der Intensivstation mit einer signifikant ( $p=0,033$ ) niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist, als ein Aufenthalt von 3 Tagen oder weniger.



**Abbildung 4.31.:** Überlebenszeit in Abhängigkeit der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation

## 4. Ergebnisse

Abbildung 4.32. zeigt, dass Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von bis zu 22 Tagen signifikant ( $p=0,024$ ) länger überlebt haben als solche mit einem längeren Gesamtaufenthalt.



**Abbildung 4.32.:** Überlebenszeit in Abhängigkeit der Länge des Krankenhausaufenthalts

## 4. Ergebnisse

Eine adjuvant durchgeführte Chemotherapie führte zu einem signifikant ( $p < 0,001$ ) längeren Überleben, wie Abbildung 4.33. darstellt.

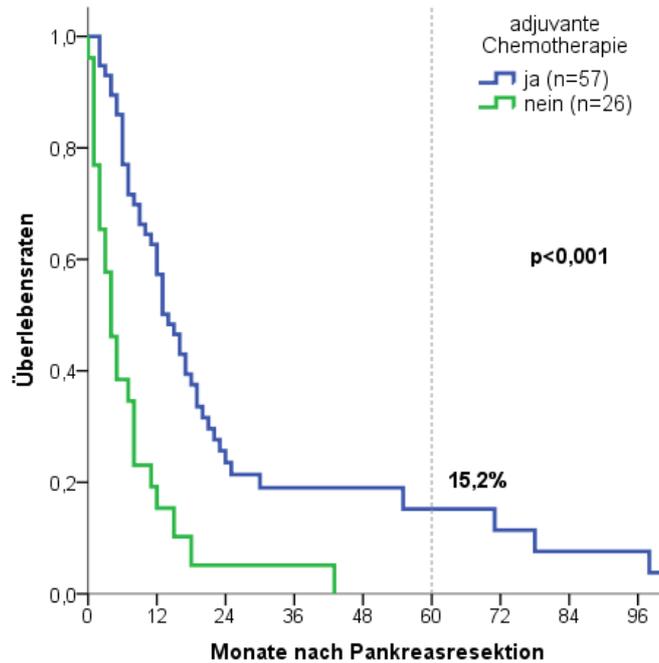


Abbildung 4.33.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der adjuvanten Chemotherapie

### 4.20. Prognosefaktoren des duktales Adenokarzinoms - multivariate Analyse

Alle Parameter, deren Signifikanz  $p < 0,100$  in der univariaten Analyse betrug, wurden in die multivariate Analyse nach dem Cox-Regressions-Modell eingeschlossen.

Hierbei fanden sich die Tumorgöße und eine adjuvante Chemotherapie als einzige unabhängige Prognosefaktoren.

Variable	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert*
Tumorgöße [cm]	1,281	1,026 - 1,599	0,029
Chemotherapie [ja vs. nein]	23,084	5,612 - 94,953	<0,001

Tabelle 4.24.: Multivariate Analyse (\* Cox-Regression)

### 5. Diskussion

Tumoren des linksseitigen Pankreas sind deutlich seltener als solche im Pankreaskopf. Nur etwa jede fünfte aller Raumforderungen im Pankreas ist im Pankreaskorpus oder Pankreasschwanz lokalisiert [47, 76-79]. Linksseitige Pankreastumoren werden aufgrund des aggressiven Tumorwachstums, der häufigen Infiltration in Nachbarorgane und aufgrund der späten Diagnosestellung wegen fehlender krankheitsspezifischer Symptome in den meisten Fällen erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert [31, 47]. Die Prognose der linksseitigen Pankreastumoren ist daher in allen Erkrankungsstadien deutlich schlechter als die der im Pankreaskopf lokalisierten Tumoren. Noch bis in die 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde von verschiedenen Autoren die Meinung vertreten, dass linksseitige Pankreastumore inoperabel und damit inkurabel seien [80, 81]. Die Resektionsraten sind in den letzten Jahren deutlich angestiegen, lagen aber weiterhin unter denen von Pankreaskopfkarzinomen [46, 82]. Das Pankreaskarzinom hat auch in der heutigen Zeit noch eine schlechte Prognose und ist eine der führenden tödlichen Tumordiagnosen [2]. Lediglich eine chirurgische Resektion kann zu einer Heilung führen, bzw. das Überleben verbessern [34], wobei diese aufgrund der häufig erst späten Diagnosestellung nur bei etwa 10-20% aller Patienten möglich ist [31, 42-44].

In dieser Arbeit wurden die Daten von 120 Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen 1989 und 2007 aufgrund eines malignen Tumors im Pankreasschwanz oder Pankreaskorpus behandelt wurden, retrospektiv hinsichtlich klinisch-pathologischer Faktoren untersucht. Hierzu wurden neben patientenbezogenen Daten besonders histopathologische Daten der Tumoren wie Tumorentität oder Lymphknotenmetastasierung betrachtet. Die verschiedenen Therapiestrategien wurden miteinander verglichen besonders hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und des Gesamtüberlebens der Patienten. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Prognosefaktoren für das Erreichen eines Langzeitüberlebens bei einem duktalem Adenokarzinom des linksseitigen Pankreas zu erarbeiten.

Im Vergleich zu großen populationsbasierten Untersuchungen betrachtet diese Analyse ein hoch selektiertes Patientenkollektiv eines einzelnen chirurgischen Zentrums. Dieses liegt zum einen daran, dass nur wenige Patienten mit einem malignen Tumor in der linken Bauchspeicheldrüse einer operativen Therapie zugeführt werden, zum anderen werden Patienten in einem höheren Tumorstadium zur weiteren Therapie häufiger an ein großes operatives Zentrum überwiesen. Die vorliegenden Ergebnisse unterliegen daher mit hoher Wahrscheinlichkeit einem gewissen Selektionsbias und sind darum auch nur unter Berücksichtigung der angewandten Einschlusskriterien mit anderen Verläufen in der Literatur bei Pankreaslinkstumoren in Vergleich zu stellen.

### 5.1. Patientenmerkmale

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten des Kollektivs lag mit 63,5 Jahren (Männer: 60 Jahre, Frauen: 66 Jahre) deutlich unter den Daten von großen bevölkerungsbasierten Daten (Männer: 69 Jahre, Frauen: 74 Jahre), die jedoch für das Pankreaskarzinom aller Lokalisationen gelten [1, 3]. Gleich ist jedoch die Aussage, dass Männer häufiger und früher erkrankten als Frauen. Mit anderen monozentrischen Untersuchungen von Patienten, die an einem linksseitigen Pankreastumor erkrankt sind, ist sowohl das mittlere Erkrankungsalter (60-65 Jahre) als auch das Geschlechterverhältnis (Mann:Frau 1:0,71-1,05) vergleichbar [46, 79, 82-85]. In der vorliegenden Untersuchung haben weder das Alter noch das Geschlecht der Patienten einen Einfluss auf die Überlebensprognose. Auch wenn Männer und jüngere Patienten ein längeres medianes Überleben zeigten, ist dieser Unterschied in beiden Fällen nicht statistisch signifikant. Zu demselben Ergebnis kommen auch andere Studien bei Patienten mit linksseitigen Pankreastumoren, wobei beide Parameter in der Literatur, vermutlich aufgrund ihrer fehlenden Relevanz, nur selten in Verbindung mit der Prognose erwähnt werden [46, 79, 82-85]. Lediglich Christein et al. konnten einen signifikanten Überlebensvorteil für jüngere Patienten (<60 Jahren) zeigen [83].

Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind neben dem Nikotinkonsum, die chronische Pankreatitis, eine familiäre Disposition und das

Vorliegen eines Diabetes mellitus [5, 6, 8, 12-14]. Ein erhöhter Alkoholkonsum oder besondere Ernährungsgewohnheiten werden ebenfalls als Risikofaktoren vermutet [9-11]. An dem hier vorliegenden Patientenkollektiv konnten viele der bekannten Risikofaktoren reproduziert werden: 40% der Patienten gaben an zu rauchen und bei 25% zeigte sich ein erhöhter Alkoholkonsum. Eine positive Familienanamnese bezüglich einer Pankreaserkrankung wiesen 28% der Patienten auf, wobei hierzu nur Angaben von 34% der Patienten vorlagen. Auch eine Differenzierung zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom gelang nicht.

Der mediane Body-Mass-Index betrug  $23,3\text{kg/m}^2$  und lag somit im normalgewichtigen Bereich. 30% der Patienten waren übergewichtig ( $\text{BMI} >25\text{kg/m}^2$ ) und lediglich 6 Patienten waren adipös ( $\text{BMI} >30\text{kg/m}^2$ ). Der BMI wurde bis dato nicht als Prognosefaktor für Patienten mit einem linksseitigen Pankreastumor untersucht. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv hatte der BMI keinen Einfluss auf das Überleben.

Die in diesem Patientenkollektiv als am häufigsten beschriebenen präklinischen Symptome waren Schmerzen (63%), ein Völle- und Druckgefühl im Oberbauch (35%), sowie ein Gewichtsverlust (30%) und stellten damit die typischen Symptome einer Raumforderung im linken Pankreas dar [14, 29, 30, 85]. Ein Ikterus als Leitsymptom der Raumforderungen im Pankreaskopf tritt nur sehr selten auf und ist dann immer Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorleidens [29, 30]. Wir sahen 6 Patienten mit einem Ikterus, bei allen war der Tumor schon fortgeschritten und hatte das rechte Pankreas bereits infiltriert und dabei den intrapankreatischen distalen Gallengang komprimiert.

Aufgrund der unspezifischen Krankheitssymptome bei linksseitigen Pankreasraumforderungen ist auch das Zeitintervall zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und der Diagnosestellung deutlich länger. Bei unserem Patientenkollektiv lag die Symptombdauer im Median bei 71 Tagen, wobei es keinen Unterschied bezüglich der genauen Lokalisation des Tumors (Pankreasschwanz, -korpus, oder multizentrisch) gab. Goh et al. berichten sogar von einer Symptombdauer von 8 Monaten im Median [85].

Etwa zwei Drittel der Patienten (80/114) gaben in der Anamnese an, unter Vorerkrankungen zu leiden. Hierzu zählten in den meisten Fällen ein arterieller Blut-

hochdruck, kardiale Vorerkrankungen und bei einem Drittel der Patienten ein vorbestehender Diabetes mellitus. Damit entspricht das hier untersuchte Patientenkollektiv in etwa dem von anderen Autoren in Bezug auf Vorerkrankungen [48, 86-88]. Zu beachten ist jedoch, dass die Vorerkrankungen in dieser Arbeit nicht nach ihrem klinischen Schweregrad (z.B. ASA-Score) eingeteilt wurden. Vorerkrankungen im Allgemeinen stellten in dieser Auswertung keinen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben von Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom dar. Daten bezüglich Pankreaslinkskarzinomen liegen hierzu in der Literatur nicht vor, jedoch bestätigt das die Daten von Wagner et al., die für das Pankreaskarzinom zeigen, dass Vorerkrankungen (ASA-Score, Diabetes mellitus, COPD, kardiale Vorerkrankungen) keinen Risikofaktor für das Überleben darstellen [48].

Etwa die Hälfte aller Patienten (51%) berichtete über Voroperationen am Abdomen. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um Appendektomien, Cholezystektomien oder transabdominelle gynäkologische Eingriffe. Abdominelle Voroperationen wurden bis jetzt in der Literatur nicht als Prognosefaktoren für das Überleben bei einem duktalem Adenokarzinom untersucht und stellen in der univariaten Analyse in dieser Arbeit keinen Risikofaktor für die Überlebenschance dar.

### 5.2. Diagnostik

Die Computertomographie zeigte sich in dieser Untersuchung als diagnostische Methode der Wahl. Die zuletzt in einer großen Meta-Analyse beschriebene Sensitivität von 91% [39] wurde jedoch nicht erreicht (88%). Die höchste Sensitivität in der Tumordetektion zeigte an unserem Patientenkollektiv mit 93% die Endosonographie, was jedoch ebenfalls unter den in der Literatur angegebenen Daten von 97-100% liegt [89]. Eine ERCP führte nur in 58% der durchgeführten Untersuchungen zu einem positiven Tumornachweis und ist daher bei der Diagnose eines Pankreaslinkskarzinoms nur in seltenen Fällen diagnostisch zielführend [32, 90].

Erhöhte Werte des Tumormarkers CA 19-9 können als Hinweis auf ein Pankreaskarzinom dienen oder bei deutlich erhöhten Serumwerten ein fort-

geschrittenes Tumorstadium anzeigen. Der laborchemische Tumormarker CA 19-9 ist jedoch weder beweisend für ein Karzinom, noch kann die Höhe des Serumspiegels als Hinweis auf eine mögliche Resektabilität herangezogen werden [34, 38, 91]. In dieser Arbeit wiesen 65% der Patienten ein erhöhtes CA 19-9 im Serum (>37U/ml) auf, was sich bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom auch als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben zeigte. Dieses konnte jedoch von Wagner et al. und andere Autoren (auch selektiv bei Patienten mit einem linksseitigen Pankreaskarzinom) nicht gezeigt werden [48, 73, 83, 85, 92]. Vergleiche zwischen den Ergebnissen sind aufgrund der verschiedenen Cut-off-Werte schwierig. Präoperative CA 19-9 Serumkonzentrationen unterschieden sich bei den hier untersuchten Patienten auch signifikant in Bezug auf die Tumorpathologie, wobei die Anzahl der vorliegenden Daten aufgrund der geringen Anzahl der Nicht-Adenokarzinome sehr gering und daher nur begrenzt aussagefähig ist. Neben duktalem Adenokarzinomen zeigen auch intraduktal papillär-muzinöse Karzinome deutlich erhöhte CA 19-9 Werte, wobei neuroendokrine Karzinome, Azinuszellkarzinome und muzinöse Zystadenokarzinome keine oder nur eine geringe Veränderung der Serumspiegel zeigten. Bei intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien kann ein erhöhtes CA 19-9 hinweisend auf ein invasives Wachstum sein [93]. Dieses passt auch zu unseren Ergebnissen, da in die vorliegende Arbeit nur invasive Karzinome eingeschlossen wurden. Für neuroendokrine Karzinome, Azinuszellkarzinome und muzinöse Zystadenokarzinome gilt das CA 19-9 auch in der Literatur nicht als wegweisender Tumormarker [25, 94, 95].

### **5.3. Tumormerkmale - Histopathologie Ergebnisse**

79% aller sowie 90% der exokrinen Karzinome im linken Pankreas des hier analysierten Patientenkollektivs waren duktale Adenokarzinome. Dieses entspricht von den Häufigkeiten den Angaben der Literatur der WHO für das gesamte Pankreas [17]. Mit 13% der Karzinome sind die neuroendokrinen Karzinome, die ansonsten einen Anteil von 1-2% der Pankreastumoren ausmachen, in dieser Arbeit deutlich häufiger vertreten [18]. Auch die selteneren exokrinen Karzinome wie das Azinuszellkarzinom, das muzinöse Zystadenokarzinom und das intraduktal papillär-

muzinöse Karzinom sind mit einem Anteil von 5%, 3% und 2% in dieser Arbeit im Vergleich mit den Daten der WHO leicht überrepräsentiert [17]. Andere Autoren, die ebenfalls selektiv Malignome im linken Pankreas betrachtet haben, beschreiben auch ein vermehrtes Auftreten der selteneren exokrinen Pankreastumoren [79, 83, 85]. Ein prozentual vermehrtes Auftreten der hier betrachteten Tumorpathologien ist daher durch die Eingrenzung dieses Patientenkollektivs auf maligne Karzinome zu erklären. Die unterschiedlichen Tumorpathologien zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben. Die schlechteste Prognose hatte dabei das duktales Adenokarzinom mit einem medianen Überleben von 11,1 Monaten welches im Bereich der in der Literatur angegebenen medianen Überlebenszeit von 9,1-24 Monate liegt [30, 45, 76, 82, 83, 85, 92]. Auch die 5-Jahres Überlebensrate von 10,4% in dieser Arbeit stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein [30, 46, 78, 82, 92, 96, 97]. Patienten mit einem Azinuszellkarzinom erreichten ein medianes Überleben von 90 Monaten bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 60%. Diese Ergebnisse werden von der aktuell größten Studie mit 672 Patienten mit Azinuszellkarzinom des Pankreas aller Lokalisationen nach Tumorresektion bestätigt (Median 123 Monate; 5-JÜR 71,6%) [21]. Bei den ebenfalls seltenen Karzinomen, dem muzinösen Zystadenokarzinom bzw. dem intraduktal papillär-muzinösen Karzinom unterschieden sich die Überlebenszeiten deutlich von den publizierten Angaben [22, 98], wobei die Fallzahlen beider Pathologien in dieser Arbeit sehr gering sind. Die Klassifikation sowohl der intraduktal papillär-muzinösen Karzinome wie auch der muzinösen Zystadenokarzinom hat sich in den letzten Jahren häufig geändert [17, 24, 94]. Beide Tumorentitäten sind jedoch histologisch schwierig zu diagnostizieren und von den Differenzialdiagnosen zu differenzieren [17, 24, 94]. Der Vergleich der Überlebenszeiten der neuroendokrinen Karzinome ist aufgrund der häufig inhomogenen Patientenkollektive in der Literatur schwierig. Nur wenige Publikationen haben lediglich maligne Karzinome der Gruppen 2 und 3 nach der WHO-Klassifikation mit invasivem Wachstum eingeschlossen, weshalb die 5-Jahresüberlebensrate stark zwischen 26% und 65,4% schwankt [19, 26, 99, 100]. In dieser Arbeit lag die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei 66,7% mit einem medianen Überleben von 143 Monaten.

Die Tumoren waren zu 41% im Pankreaskorpus, zu 35% im Pankreasschwanz und darüber hinaus zu 24% über beide Bereiche im Sinne einer Multizentrität verteilt.

Lediglich Sahin et al. und Yamamoto et al. beschreiben eine genaue Lokalisation der Tumore im linken Pankreas, wobei beide Autoren nur zwischen Korpus (27%, 18%) und Schwanz (73%, 82%) unterscheiden [66, 97]. Die Tumorlokalisation zeigte sich in dieser Arbeit, wie auch bei Yamamoto et al., nicht als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben [97].

Die mediane Tumorgröße lag bei 5,0 cm und ist damit mit den Angaben anderer Autoren gut vergleichbar (2,8-5,5 cm) [30, 46, 78, 82, 83, 85, 97, 101]. Patienten mit einem größeren Tumor ( $\geq 5$  cm) zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als solche mit einem kleineren Tumor. Auch andere Autoren konnten die Tumorgröße als signifikanten Faktor für das Überleben identifizieren, setzten den Cut-off-Wert jedoch niedriger als in dieser Arbeit bei 3-4 cm [83, 85, 92, 97]. Brennan et al. konnten zeigen, dass größere Tumoren ( $< 2$  cm) häufiger mit positiven Lymphknoten verbunden sind und damit in Kombination der beiden Parameter auch mit einem schlechteren Überleben [46].

68% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Resektion Lymphknotenmetastasen (N1) auf. Andere Studien beschreiben den Anteil nodal positiver Patienten mit 25-78% [45, 46, 66, 78, 82, 83, 85, 92, 96, 97, 102]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich der Lymphknotenstatus nicht als signifikanter Prognosefaktor für das duktales Adenokarzinom und steht damit zusammen mit den Daten von Christein et al. und Yamamoto et al. im Gegensatz zu den meisten anderen Publikationen [45, 66, 83, 85, 92, 96, 97, 102]. Beim Pankreaskopfkarcinom konnte die LN-ratio als weitere Unterteilung der N1-Patienten als unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden [65]. In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich, dass zwei Drittel aller Patienten bzw. die Hälfte der nodal positiven Patienten eine LN-ratio von unter 0,2 aufwiesen. Dieses zeigte sich auch am Überleben, da Patienten mit einer niedrigen LN-ratio ( $< 0,2$ ) dieselben Überlebenszeiten erreichten wie Patienten ohne Lymphknotenmetastasen [Abbildung 4.25.]. Die LN-ratio erwies sich als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben in dieser Arbeit. Sahin et al. haben die LN-ratio bei linksseitigen Pankreaskarzinomen untersucht und konnten ebenfalls zeigen, dass eine LN-ratio von unter 0,2 mit einem signifikant besseren Überleben verbunden ist, als bei einem größeren Lymphknotenverhältnis [66]. Dieselbe Arbeitsgruppe aus Yokohama konnte analog zu unseren Ergebnissen nachweisen, dass kein statistischer Unterschied zwischen dem Überleben mit einer niedrigen LN-ratio ( $< 0,2$ )

und N0 besteht [66]. Sahin et al. konnten zusätzlich die Anzahl der positiven Lymphknoten (<5 vs. ≥5) als Prognosefaktor nachweisen, wobei die Lokalisation keinen Einfluss auf das Überleben hatte [66]. In dieser Arbeit gelang es aufgrund der geringen Fallzahl mit verlässlichen Angaben über die Lokalisation der positiven Lymphknoten nicht, diese in Verbindung mit dem postoperativen Überleben zu setzen. Es zeigte sich jedoch, dass sich die Mehrzahl der positiven Lymphknoten im peripankreatischen Bereich befand und damit nicht als Fernmetastasierung zu werten war [102].

Der Anteil der Patienten mit Lebermetastasen oder Fernmetastasen (M1) ist in dieser Arbeit mit 21% sehr hoch. Diese Patienten wurden aber bewusst nicht ausgeschlossen, da alle Lebermetastasen erst intraoperativ festgestellt und vom jeweiligen Operateur als lokal resektabel eingestuft wurden. Bei den vier Patienten mit Fernmetastasen in Knochen und Lunge wurden diese erst nach der Operation im postoperativen Staging festgestellt. Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom mit intraoperativ festgestellten Metastasen in der Leber hatten eine signifikant schlechtere Überlebenschance. Eine Resektion der Metastasen erfolgte zum einen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle, zum anderen im Sinne einer Tumormassenreduktion vor einer adjuvanten Chemotherapie. Eine Resektion der Lebermetastasen im Rahmen einer multiviszeralen Resektion war ohne Anstieg der intraoperativen und postoperativen Komplikationsrate oder gar der perioperativen Letalität möglich.

Wie auch in der Literatur beschrieben, befanden sich mit 57% der Patienten die Mehrzahl im T3-Stadium [83, 85]. Insgesamt finden sich in englischsprachigen Publikationen nur selten Angaben über das T-Stadium der Tumoren alleine. Häufiger wird die UICC-Klassifikation verwendet, die neben der Tumorgöße und -ausdehnung auch die Lymphknoten- und Fernmetastasierung miteinbezieht. Hierbei zeigte sich, dass sich mit 44% die Mehrzahl der Pankreaskarzinome zum Zeitpunkt der Resektion im Stadium IIB befanden. In anderen Studien wird dieser Anteil mit 29-62% angegeben [30, 66, 83, 85, 92, 96, 97, 102]. Sowohl das T-, als auch das UICC-Stadium erwiesen sich als signifikante Parameter für das Überleben. Dieses wird von zwei Autoren bestätigt, wobei in einer weiteren Studie ein signifikantes Überlebensvorteil von Patienten mit einem Tumor im UICC Stadium I im Vergleich zu höheren Stadien (II/III) nachgewiesen werden konnte [83, 96, 97].

Für das Pankreaskarzinom stellt ein schlechtes Tumorgrading in der Mehrzahl der Untersuchungen eine ungünstige Prognose dar, wie kürzlich in einer Meta-Analyse gezeigt wurde [73]. Betrachtet man selektiv Karzinome im linken Pankreas, herrscht darüber in der Literatur keine Einigkeit mehr, da mehrere Autoren einen Überlebensvorteil für höher differenzierte Tumoren sehen [45, 66, 85, 97, 102], andere wiederum nicht [83, 92, 96]. In unserem Patientenkollektiv war ein niedriges Tumorgrading mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Eine vollständige Tumorentfernung (R0) konnte bei etwa der Hälfte aller Patienten erreicht werden. Die Angaben darüber schwanken in der Literatur zwischen 28-90% [30, 45, 46, 78, 82, 83, 85, 92, 96, 97, 102]. In vielen Studien gilt die R0-Resektion als wichtiger, unabhängiger Prognosefaktor [48, 73, 92, 96, 97]. In dieser Arbeit zeigten sich ein ähnliches medianes Überleben und eine fast gleiche 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit für eine R0-, R1- und R2-Resektion, jedoch wurde mit mikro- oder makroskopischem Tumorverbleib kein Langzeitüberleben erreicht. Die chirurgische Radikalität erwies sich in dieser Arbeit nicht signifikant relevant für die Prognose der Patienten. Dies könnte zum einen an der Verhältnismäßig niedrigen Anzahl der eingeschlossenen R2-Resektionen liegen. Klassifiziert man, zum Beispiel wie bei Christein et al., Resektionen mit makroskopischem Residualtumor (R2) als palliative Operation und schließt diese in der weiteren Analyse aus, führt das zu einem deutlich besseren prozentualen Verhältnis der R0- gegenüber der R1-Resektionen [83]. Zum anderen wurde erst kürzlich von einer Arbeitsgruppe aus Heidelberg bzw. München gezeigt, dass die Differenzierung der Radikalität vermutlich in der Mehrzahl der Fälle sehr ungenau und lückenhaft ist [103]. So stieg die Rate der R1-Resektionen nach der Etablierung eines standardisierten pathologischen Protokolls zur Aufbereitung der Resektate und zur Diagnostizierung, von 14% in der Kontrollgruppe der Jahre 2002-2004 auf 76% in der folgenden Zeit [103]. Über die gesamte Zeit erfolgte keine Veränderung des operativen Vorgehens. Die Rate an R1-Resektionen spricht daher, wie von Verbeke et al. und Esposito et al. formuliert, nicht für eine schlechte Chirurgie, sondern eher für eine gute Pathologie [103, 104].

76% aller Patienten und 82% der Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom wiesen in dieser Arbeit eine Mikroinfiltration in die Lymphgefäße auf. Zwei Autoren haben diesen Parameter ebenfalls bei Patienten mit einem Pankreaskorpus- oder

Pankreasschwanzkarzinom untersucht und geben den Anteil der positiven Lymphangiosis carcinomatosa mit 34% bzw. 48% an [92, 102]. Beide Autoren untersuchten auch den Einfluss dieses Tumormerkmals auf das Überleben. Fujita et al. konnte keinen signifikanten Unterschied im Überleben nachweisen, wohingegen sowohl bei Shimada et al., als auch in dieser Arbeit, für die Lymphgefäßinvasion des Tumors eine prognostische Signifikanz festgestellt werden konnte [92, 102]. Anders verhält es sich mit der Perineuralscheideninvasion, die sich in unserer Studie nicht als Prognosefaktor darstellen ließ. Insgesamt zeigten etwas mehr als die Hälfte aller Tumoren (56%) bereits infiltratives Wachstum in die Perineuralscheiden. Bei Goh et al. lag dieser Anteil sogar bei 80%, erreichte aber ebenfalls keine Signifikanz als Prognosefaktor [85]. Gerade in der japanischen Literatur wird diesbezüglich zwischen einer intrapankreatischen Nerveninfiltration und einer extrapankreatischen Nervenplexusinfiltration unterschieden, wobei die Ergebnisse als möglicher Prognosefaktor für das Überleben bei einem linksseitigen Pankreaskarzinom sehr unterschiedlich sind [66, 92, 96, 97, 102].

### 5.4. Therapie

Bei einem Karzinom im linken Pankreas stellt die Operation und radikale Resektion der Raumforderung die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit dar [34]. Die Operation der Wahl ist hierbei die Pankreaslinksresektion, welche in unserem Patientenkollektiv bei 78% der Patienten durchgeführt wurde. Die Resektionslinie des Pankreas richtet sich hierbei nach der Tumorausdehnung und erfolgt in den meisten Fällen entlang der mesenterico-portalen Achse [29, 79, 85, 101]. Pankreaslinksresektionen mit Erweiterung der Resektionslinie nach rechts über die mesenterico-portalen Achse hinaus um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen, sind seltener. Goh et al. berichten über einen Anteil von 38% erweiterter Pankreaslinksresektionen [85]. In unserem Patientenkollektiv betrug dieser Anteil 27%, wobei in 15% der Fälle eine 95-prozentige, subtotale Pankreasresektion nach *Child* [55] erfolgte. In neueren Publikationen berichten lediglich zwei Autoren über solch ausgedehnte Pankreaslinksresektionen, wobei Wade et al. keine Zahlenangaben im Verhältnis zum Gesamtkollektiv machen und Lillemoe et al. den Anteil der subtotalen

Pankreasresektionen mit 4% beschreiben [79, 101]. Bei 22% der resezierten Patienten war eine totale Duodenopankreatektomie zur kompletten Tumorresektion nötig. In der Literatur liegt diese Rate breit gestreut zwischen 3% und 30% der durchgeführten Operationen [30, 46, 66, 82, 97]. Die durchgeführte Operation hatte in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose, was auch der Mehrzahl der veröffentlichten Ergebnisse anderer Autoren entspricht [73]. Lediglich Sperti et al. beschreibt einen signifikanten Überlebensnachteil nach Pankreaslinksresektionen gegenüber Pankreaskopfresektionen oder totalen Pankreatektomien [105].

Die mediane Operationsdauer aller Resektionen betrug 280 Minuten und ist damit vergleichbar mit den Angaben anderer Autoren, die über Zeiten von 180-360 Minuten berichten [30, 83, 85-87, 101]. Diesbezüglich zeigte sich, dass die mediane Operationsdauer einer totalen Pankreatektomie im Vergleich mit einer Pankreaslinksresektion deutlich länger war. Auch die mediane Operationszeit einer multiviszeralen Resektion war länger, als die einer Standardresektion. Die Operationsdauer stellt in der Literatur keinen signifikanten Prognosefaktor für Patienten mit einem Pankreaskarzinom dar [48, 73]. In dieser Arbeit erweist sich die Operationsdauer jedoch als Prognosefaktor: eine längere Operationszeit (>280 Minuten) war mit einem schlechteren Überleben verbunden. Garcea et al. vermuten diesbezüglich, dass die Operationszeit in Verbindung mit der Tumorgröße und damit auch einem fortgeschrittenen Tumorstadium steht, was ein schlechtes Überleben von Patienten mit einer längeren Operationsdauer erklären würde [73].

Der mediane Blutverlust bei einer Resektion eines linksseitigen Pankreaskarzinoms schwankt in anderen Publikationen stark zwischen 600ml und 2500ml [30, 63, 96, 101]. Bei unserem Patientenkollektiv lag der Blutverlust im Median bei 1000ml. Sowohl totale Pankreatektomien, als auch multiviszerale Resektionen führten zu einem höheren Blutverlust. Dieses lässt sich am ehesten durch die große intraoperative Wundfläche erklären. Auch Gefäßresektionen führten zu einem höheren Blutverlust. Der intraoperative Blutverlust stellt in dieser Arbeit keinen Prognosefaktor für das Überleben dar. Eine Studie aus Japan mit einer sehr ähnlichen Patientenverteilung wie in dieser Arbeit und demselben Cut-off-Wert von 1000ml beschreibt den Blutverlust ebenfalls nicht als Prognosefaktor [97]. Die Höhe

des Blutverlustes bzw. die Menge der transfundierten Blutprodukte als Prognosefaktor wird ansonsten in der Literatur kontrovers diskutiert [73, 78, 83, 96].

Bei 7% der Operationen kam es intraoperativ zu Komplikationen. Intraoperative Komplikationen hatten keinen Einfluss auf die Überlebenschancen der Patienten. Es gibt diesbezüglich, unseres Wissens nach, keine weiteren Angaben in der Literatur.

Die postoperative Morbiditätsrate lag in dieser Arbeit bei 43% und ist damit vergleichbar mit den Angaben anderer Autoren mit ähnlichen Patientenkollektiven [30, 46, 79, 82, 83, 85, 96, 98, 101]. In dieser Arbeit wurden die postoperativen Komplikationen nicht auf einen Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation (30-Tage Morbiditätsrate) beschränkt. Es wurden die Komplikationen des gesamten Krankenhausaufenthalts eingeschlossen. Dieses könnte erklären, warum sich die von uns angegebene Rate im oberen Bereich des internationalen Vergleichs befindet. Die häufigste Komplikation nach Pankreasresektionen stellte die Pankreasfistel dar (12%). Die internationalen Angaben hierzu liegen nach Resektionen von Pankreaskarzinomen zwischen 0% und 21% [30, 46, 78, 85, 96, 101] und in zwei größeren Übersichtsstudien nach Pankreaslinksresektionen aufgrund verschiedener Diagnosen zwischen 12% und 31% [86, 87]. Diskutiert wird aktuell diesbezüglich vor allem die chirurgische Verschlusstechnik der Pankreasschnittfläche. Kleeff et al. konnten zeigen, dass der Verschluss mit einem Staplergerät zu einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Pankreasfisteln führte, wobei sie gleichzeitig zur besseren Überprüfung dieses Ergebnisses die Durchführung einer kontrollierten Studie forderten [87]. Bei allen in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten erfolgte der Verschluss der Resektionsfläche mittels Direktnaht (75%) oder Anlage einer Pankreaticojejunostomie (25%). Teilt man die postoperativen Komplikationen nach der von Dindo und Clavien vorgeschlagenen Klassifikation [106, 107] ein, zeigt sich, dass mehr als die Hälfte der Komplikationen nur niedrigeren Graden entsprachen und damit keine weiteren Interventionen zur Behandlung notwendig waren. Postoperative Komplikationen hatten in der hier vorliegenden Arbeit statistisch keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dies wird von Goh et al. aus Singapore bestätigt [85]. Eine andere Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe bei Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom kam jedoch zu anderen Ergebnissen [108]. Kamphues et al. identifizierten schwere postoperative Komplikationen (Clavien

Grad III/IV) als unabhängigen Prognoseparameter. Die Gesamtpatientenzahl ist bei Kamphues et al. mit 428 Patienten mehr als dreimal so groß ist wie in der vorliegenden Arbeit (120 Patienten). Es zeigt sich zwar prozentual eine identische Rate an schweren Komplikationen (17%), die Totalanzahl dieser ist jedoch bei Kamphues et al. aufgrund der größeren Gesamtpatientenzahl deutlich höher und führt vermutlich so zu einer statistischen Signifikanz.

Die Mortalitätsrate von 5% lag im Bereich anderer Untersuchungen (0-8%) [30, 46, 78, 82, 83, 85, 92, 96, 97, 101, 102]. Es handelt sich hierbei erneut nicht um eine 30-Tages Letalität, sondern die Letalitätsrate wurde für den gesamten postoperativen Krankenhausaufenthalt angegeben [Tabelle 4.13.]. Eine Sammelstudie aus kleineren amerikanischen Veteranenkrankenhäusern berichtet von einer deutlich höheren perioperativen Letalitätsrate von 21% [79], weshalb von Andrén-Sandberg et al. gefordert wird, die Therapie von linksseitigen Pankreaskarzinomen spezialisierten Zentren zu überlassen [29].

Die Rate an operativen Revisionen betrug 11% und lag damit in der Nähe der Angaben aus anderen Publikationen, bei denen die maximale Rate mit 9% angegeben wurde [46, 63, 78, 83, 101]. Darüber hinaus überlebte keiner der Patienten, bei dem eine Revisionslaparotomie erfolgen musste, das erste Jahr nach der Pankreasresektion. Revisionsoperationen stellten in dieser Arbeit einen signifikanten, wenn auch nicht unabhängigen, Prognosefaktor für das Überleben dar.

Als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von intra- oder postoperativen Komplikationen, sowie für die perioperative Letalität wurden präoperative Patientenmerkmale untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sowohl Vorerkrankungen, als auch Voroperationen einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Komplikationen darstellen. Dieses wird von anderen Autoren bestätigt, die jedoch die Vorerkrankungen genauer aufteilen und besonders das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, eines Diabetes mellitus, einer Hypalbuminämie bzw. einem hohen ASA-Score als signifikante Risikofaktoren für den postoperativen Verlauf beschreiben [109, 110]. Der BMI hatte keinen Einfluss auf den operativen Verlauf, wie ebenfalls von Tseng et al. beobachtet wurde [109].

Die mediane Liegezeit auf der Intensivstation betrug 3 Tage, die mediane Krankenhausverweildauer 22 Tage. Ein Vergleich mit der Literatur fällt schwer, da

einerseits häufig über die Verweildauer keine Angaben gemacht werden und sie sich andererseits auch sehr nach dem jeweiligen nationalen Gesundheitssystem richtet. Die Angaben anderer Autoren schwanken daher zwischen 7 und 33 Tagen für den Aufenthalt im Krankenhaus [46, 78, 83, 85, 92, 101]. Über die Liegedauer auf der Intensivstation liegen lediglich Angaben von Wagner et al. (2 Tage) vor [48]. Beide Parameter führten zu einer signifikanten Beeinflussung der Überlebenschance, was Wagner et al. ebenfalls für die Krankenhausverweildauer, jedoch nicht für die Liegezeit auf der Intensivstation berichten [48].

Nach der operativen Therapie erfolgte bei 70% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie, die heutzutage im Rahmen der Therapie des Pankreaskarzinoms zum Standard gehört [34]. Der lange retrospektive Beobachtungszeitraum dieser Arbeit (seit 1989) sollte dabei bei der Bewertung der Gesamtrate der durchgeführten adjuvanten Behandlungen beachtet werden. In den frühen Jahren wurde eine Chemotherapie nicht adjuvant gegeben und gehörte somit nicht zur Standardbehandlung. Die angegebene Rate adjuvant durchgeführter Chemotherapien in anderen retrospektiven Analysen bei linksseitigen Pankreaskarzinomen variiert zwischen 26-74% [83, 92, 96, 97]. Erst kürzlich konnten zwei große prospektive Studien nachweisen, dass eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil bzw. Gemcitabin in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms einen signifikanten Vorteil in der Überlebenschance bringt [67, 68]. In retrospektiven Analysen bei Patienten mit einem linksseitigen Pankreaskarzinom ist diese Datenlage nicht ganz so eindeutig. Zwei Autoren konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil nach einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen [83, 92], wohingegen zwei weitere dieses als unabhängigen Prognosefaktor nachweisen konnten [96, 97]. In dieser Arbeit zeigte sich eine adjuvante durchgeführte Chemotherapie als stärkster, signifikant unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben nach einer Pankreasresektion.

Eine erweiterte Resektion bei Vorliegen eines distalen Pankreaskarzinoms unter Einbeziehung der angrenzenden Strukturen, Gefäße oder Organe im Sinne einer Multiviszeralresektion wird von verschiedenen Autoren empfohlen [30, 34, 45, 63, 66, 82, 83, 85, 92, 96, 97, 111]. In unserem Patientenkollektiv erfolgte in 60% (72/120) der Fälle eine multiviszerale Resektion. Die Verteilung der mitresezierten Organe ist vergleichbar mit den Angaben anderer Autoren, wobei der Anteil der zusätzlichen

Leberresektionen und damit auch der M1-Situationen in unserem Patientenkollektiv überproportional hoch ist [66, 82, 83, 85]. Andere Autoren haben Patienten mit Lebermetastasen als Ausschlusskriterium in ihren Studien definiert, ohne über eine mögliche Resektabilität zu berichten [45, 82, 83, 92, 97]. In unserem Zentrum wurde aufgrund der vorliegenden Erfahrung im Bereich der Leberchirurgie durchaus ein aggressiveres Vorgehen verfolgt, wenn sich erst intraoperativ eine Lebermetastasierung zeigte. Voraussetzung für eine Resektion der Metastasen war eine vollständige Resektion im Sinne einer R0-Resektion. Es ist dementsprechend denkbar, dass dieses die Überlebensprognosen in dieser Arbeit negativ beeinflusst haben könnte.

Der Vergleich der beiden Resektionsgruppen „Multiviszzerale Resektion“ und „Standardresektion“ zeigte bezüglich der Patientenmerkmale keine signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die Tumormerkmale zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Tumorlokalisation, das T-, M- und UICC-Stadium sowie für die Mikroinfiltration in die Lymphgefäße. Pankreastumoren, die eine multiviszzerale Resektion erforderlich machten, waren häufiger multizentrisch im Pankreas lokalisiert, befanden sich zum Zeitpunkt der Operation bereits in einem höheren T- und UICC-Stadium und zeigten häufiger eine Lymphangiosis carcinomatosa. Der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen ist in der Gruppe der multiviszzeralen Resektionen erwartet deutlich höher aufgrund der zusätzlichen erfolgten Leberresektion. Bei den therapiebezogenen Merkmalen zeigte sich, dass multiviszzerale Resektionen zu einem erhöhten Blutverlust führten und dass die Operation länger dauerte als eine Standardresektion. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der postoperativen Mortalität und Morbidität. Drei Autoren teilten, ähnlich wie in dieser Arbeit, in ihren Publikationen die Patienten ebenfalls in zwei Resektionsgruppen ein [45, 83, 85]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1. dargestellt. Bei keinem der drei Autoren finden sich Angaben bezüglich der Patientenmerkmale und fast keine Angaben über die Tumormerkmale. Christein et al. berichten jedoch von einer signifikant höheren Rate an R0-Resektionen bei Standardoperationen [83]. Bei den therapiebezogenen Merkmalen fanden Christein und Shoup et al. analog zu unseren Daten einen signifikanten Unterschied beim intraoperativen Blutverlust bzw. der Menge an transfundierten Blutprodukten, wobei die Arbeitsgruppe aus New York um Shoup et al. beide Parameter auch als

unabhängige Prognosefaktoren in einer multivariaten Analyse identifizieren konnte [45, 83]. Die Operationsdauer der multiviszeralen Resektion war bei allen länger, jedoch nur bei Goh et al., wie auch bei unseren Ergebnissen, mit signifikantem Zeitunterschied [45, 83, 85]. Bezüglich des postoperativen Verlaufs zeigten sich keine Unterschiede bei nötigen Revisionsoperationen [45, 83, 85]. Weder in unseren Ergebnissen, noch bei Shoup oder Goh et al. zeigte sich ein Unterschied bezüglich der postoperativen Morbidität [45, 85]. Bei der Arbeitsgruppe aus der Mayo Klinik in Rochester von Christein et al. traten postoperative Komplikationen deutlich häufiger nach erweiterter Resektion auf, wobei der Anteil der häufigsten Komplikation - der Pankreasfistel - keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Resektionsgruppen zeigte [83]. Bei Christein et al. mussten Patienten nach multiviszeraler Resektion häufiger auf die Intensivstation aufgenommen werden [83]. Wir haben in unseren Daten diesbezüglich lediglich die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation untersucht. Diese ist nach multiviszeralen Resektionen im Median länger, wobei sich der Unterschied als nicht statistisch signifikant erwies. Bei Shoup et al. war nach multiviszeraler Resektion ein längerer Aufenthalt im Krankenhaus nötig als nach einer Standardoperation, was sich von Christein et al. und durch unsere Daten nicht bestätigen lässt [45, 83].

Autor	Jahr	n	multiviszerale Resektion		signifikante Unterschiede
			n	[%]	
Shoup [45]	2003	57	22	39	Krankenhausaufenthalt, Blutverlust, Bluttransfusion (ml)
Christein [83]	2005	93	33	36	Morbiditätsrate, Radikalität, Blutverlust, Bluttransfusion (ja vs. nein), Aufnahme Intensivstation
Goh [85]	2008	39	8	21	Operationsdauer
<i>vorliegende Arbeit</i>		120	72	60	<i>Tumorlokalisation, T-, M-, UICC-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa, Operationsdauer, Blutverlust</i>

**Tabelle 5.1.:** Multiviszerale Resektionen bei malignen Pankreaslinkstumoren in der Literatur

Eine zusätzliche Gefäßresektion zur Erlangung einer R0-Situation erfolgte bei 23% der eingeschlossenen Patienten. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um venöse Gefäßresektionen der Pfortader mit End-zu-End-Anastomosierung oder Interposition einer Gefäßprothese. Dieses ist heutzutage bei Pankreasresektionen ohne nennenswerten Anstieg der perioperativen Morbidität möglich [34, 45, 58]. Eine Resektion von Viszeralarterien erfolgte bei 11% unserer Patienten. Bei einem Patienten erfolgte eine Segmentresektion der A. hepatica communis mit End-zu-End-Anastomosierung, bei den anderen Patienten erfolgte die Arterienresektion im Rahmen einer modifizierten *Appleby*-Operation. Nachdem Appleby et al. in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts erstmalig gezeigt haben, dass eine Resektion des Truncus coeliacus im Rahmen einer ausgedehnten Tumorresektion eines Magenkarzinoms möglich ist, wird dieses Verfahren besonders in den letzten Jahren zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Pankreaskorpuskarzinoms mit Infiltration des Truncus coeliacus angewendet [59, 61, 63, 112, 113]. Hirado et al. beschreiben in der aktuell größten Fallserie mit 23 Patienten ein medianes Überleben nach Resektion von 21 Monaten mit 1- und 5-Jahres Überlebensraten von 71% bzw. 42% [63]. Mayumi et al. berichten von 1- und 3-Jahres Überlebensraten von 40% bzw. 20% und konnten ebenso wie Wu et al. einen signifikanten Überlebensvorteil für resezierte Patienten im Gegensatz zu nicht-resezierten Patienten nachweisen [112, 113]. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sollten diese Ergebnisse jedoch kritisch bewertet werden. Im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle scheint es durchaus einen Stellenwert für ausgedehnte Resektionen zu geben. Bei den Patienten im vorliegenden Kollektiv, bei denen eine arterielle Gefäßresektion durchgeführt wurde, zeigte sich ein medianes Überleben von 5,5 Monaten mit einer 1-Jahres Überlebensrate von 37%. Betrachtet man hier jedoch nur die in den letzten Jahren (nach 2007) an unserem Zentrum operierten sechs Patienten, zeigt sich ein mittleres Überleben von 12,4 Monaten mit einer 1-Jahres Überlebensrate von 83% [59]. Dies scheint einer genaueren Patientenselektion und einem verbesserten perioperativen Intensivmanagement geschuldet zu sein.

Das Ausmaß der Resektion stellte somit, wie auch von anderen Autoren beschrieben, keinen Prognosefaktor für das Überleben bei einem duktalem Adenokarzinom im linken Pankreas dar [45, 83, 85, 96, 97].

### 5.5. Überleben

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs lag in dieser Arbeit bei 12,9 Monaten und damit im Bereich der in der Literatur angegebenen 9,1-24,0 Monate [45, 46, 63, 66, 76, 82, 83, 85, 92, 96, 102]. Das errechnete 5-Jahresüberleben betrug 21,5% und ist damit auch vergleichbar mit den von anderen Autoren angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeiten, die zwischen 9,6% und 41% lagen [30, 46, 63, 78, 82, 83, 92, 96, 97, 102]. Tabelle 5.2. zeigte einen Überblick über die aktuellen Studien mit mindestens 20 eingeschlossenen Patienten bezüglich des postoperativen Verlaufs und des Überlebens. Zusätzlich sind die unabhängigen Prognosefaktoren dargestellt. Ein Vergleich der Überlebensdaten ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Die Einschlusskriterien der hier bewerteten Studien zeigen eine breite Varianz. Es herrscht zum Beispiel in der Literatur keine Einigkeit über den Einschluss von Patienten mit Lebermetastasen (M1) oder makroskopischem Tumorst (R2) [30, 45, 82, 83, 92, 97]. Einige Studien haben ähnlich der vorliegende Arbeit bezüglich der Pathologien ein heterogenes Patientenkollektiv betrachtet [30, 83, 85]. Hierbei erfolgte der Einschluss von malignen Tumorentitäten, die einen signifikanten Überlebensunterschied im Vergleich mit einem duktalem Adenokarzinom zeigten. Die Definition eines linksseitigen Pankreaskarzinoms erfolgt von einigen Autoren weniger über die direkte Lage im linken Pankreas, als vielmehr über die durchgeführte Operation [45, 78, 79, 82, 83, 85, 92, 96, 101, 102]. Dadurch werden multizentrische Karzinome, die möglicherweise größer sind, sich bereits in einem schlechteren Stadium befinden und zur Resektion eine totale Pankreatektomie erfordern, ausgeschlossen. Möglich ist auch eine Eingrenzung des Patientenkollektivs auf spezielle Operationen und daher eine sehr genaue Selektion der Patienten im Vorfeld [63].

Abschließend bleibt zu bemerken, dass es sich bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier Methode um geschätzte Größen handelt, die stark abhängig sind u.a. von der Genauigkeit des Patienten-Follow-up, der Länge der Nachbeobachtungszeiträume und damit auch einem Zensieren der tatsächlichen Überlebensdaten [71].

Autor	Jahr	n	duktales Adeno- karzinom [%]	multi- viszerale Resektion [%]	Mortalität [%]	Morbidity [%]	medianaes Überleben [Monate]	1-Jahres Überleben [%]	5-Jahres Überleben [%]	unabhängige Prognose- faktoren
Fabre [76]	1996	128	100	-	9	32	9,1	-	-	-
Brennan [46]	1996	24	100	-	0	23	12,0	-	14,0	-
Sperti [82]	1997	34	100	67	8	25	11,0	46,0	12,5	-
Sohn [78]	2000	52	100	-	2	25	-	50,0	15,0	-
Shoup [45]	2003	57	100	39	0	-	15,9	-	-	N, Grading
Christein [83]	2005	93	71	35	0	46	15,5*	-	9,6*	keine
Bergensfeldt [30]	2006	20	80	40	5	40	17,0	-	23,0	-
Shimada [92]	2006	88	100	14	0	-	22,0	76,0	19,0	PF, N
Hirano [63]	2007	23	100	100	0	48	21,0	71,0	41,0	-
Goh [85]	2008	39	77	21	3	21	24,0	-	-	-
Murakami [96]	2009	34	100	30	0	-	14,0	-	25,0	N, AC
Yamamoto [97]	2010	73	100	25	0	-	-	79,0	30,0	N
Fujita [102]	2010	50	100	-	-	-	22,6	84,8	19,3	Tumorgroße, Grading, AC
Sahin [66]	2011	84	100	38	-	-	12,8	54,8	-	LN-ratio >0,2 Anzahl N pos. >5
<i>vorliegende Arbeit</i>		<i>120</i>	<i>79</i>	<i>60</i>	<i>5</i>	<i>43</i>	<i>12,9</i>	<i>53,1</i>	<i>21,5</i>	<i>Tumorgroße, AC</i>

**Tabelle 5.2.:** Ergebnisse aktueller Studien ( $\geq 20$  Patienten) mit linksseitigem Pankreaskarzinom

AC: adjuvante Chemotherapie, N: Lymphknoteninfiltration, PF: Pfortaderinfiltration, \* nur duktales Adenokarzinome, - keine Angabe

## 6. Literatur

1. RKI, *Krebs in Deutschland 2005/ 2006. Häufigkeiten und Trends*. in 7. Ausgabe, 2010: Berlin.
2. Maisonneuve, P. und A.B. Lowenfels, *Epidemiology of pancreatic cancer: an update*. Dig Dis, 2010. 28(4-5): p. 645-56.
3. Hayat, M.J., et al., *Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Oncologist, 2007. 12(1): p. 20-37.
4. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. 55(2): p. 74-108.
5. Lowenfels, A.B. und P. Maisonneuve, *Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006. 20(2): p. 197-209.
6. Boyle, P., et al., *Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC*. Int J Cancer, 1996. 67(1): p. 63-71.
7. Levi, F., et al., *Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic*. Pancreas, 2003. 27(2): p. 139-42.
8. Permuth-Wey, J. und K.M. Egan, *Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis*. Fam Cancer, 2008.
9. Michaud, D.S., et al., *Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women*. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(7): p. 518-24.
10. Heuch, I., et al., *Use of alcohol, tobacco and coffee and risk of pancreatic cancer*. Br J Cancer, 1983. 48(5): p. 637-43.
11. Michaud, D.S., et al., *Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(5): p. 429-37.
12. Lowenfels, A.B., P. Maisonneuve, und P.G. Lankisch, *Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer*. Gastroenterol Clin North Am, 1999. 28(3): p. 673-85.
13. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. Br J Cancer, 2005. 92(11): p. 2076-83.
14. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. 129(2): p. 504-11.
15. Schiebler, T.H., W. Schmidt, und K. Zilles, *Bauchspeicheldrüse, Pankreas in Anatomie*, 1999: p. 576-581.
16. *The Japan Pancreas Society*, in *The general rules for describing cancer of the pancreas*, 1986: Tokyo.
17. Klöppel, G., et al., *Tumors of the exocrine Pancreas in Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. WHO Classification of*

- Tumours*, S.R. Hamilton and L.A. Aaltonen, 2000, IARC Press: Lyon. p. 219-251.
18. Solcia, E., C. Capella, und G. Klöppel, *Tumors of the pancreas in AFIP atlas of tumor pathology, third series, Armed Forces Institute of Pathology*, 1997: Washington, D.C.
  19. Bahra, M., et al., *Surgical strategies and predictors of outcome for malignant neuroendocrine tumors of the pancreas*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. 22(6): p. 930-5.
  20. Sessa, F., et al., *Ductal cancers of the pancreas frequently express markers of gastrointestinal epithelial cells*. Gastroenterology, 1990. 98(6): p. 1655-65.
  21. Wisnoski, N.C., et al., *672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma*. Surgery, 2008. 144(2): p. 141-8.
  22. Zamboni, G., et al., *Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors*. Am J Surg Pathol, 1999. 23(4): p. 410-22.
  23. Luttges, J. und G. Klöppel, [*Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursors*]. Pathologe, 2005. 26(1): p. 12-7.
  24. Klöppel, G., M. Kosmahl, und J. Luttges, [*Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common*]. Pathologe, 2005. 26(1): p. 31-6.
  25. Anlauf, M., B. Sipos und G. Klöppel, *Tumors of the endocrine pancreas*. Pathologe, 2005. 26(1): p. 46-51.
  26. Solica, E., G. Klöppel, und L.H. Sobin, *Histological typing of endocrine tumours in WHO International histological classification of tumours*, 2000, Springer.
  27. Sobin LH, G.M., Wittekind C. , *TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell*, 2010.
  28. Wittekind, C., [*TNM 2010. What's new?*]. Pathologe, 2010. 31 Suppl 2: p. 153-60.
  29. Andren-Sandberg, A., et al., *Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer*. Dig Surg, 1999. 16(4): p. 305-12.
  30. Bergenfeldt, M., F. Moesgaard, und F. Burcharth, *Curative resection for left-sided pancreatic malignancy*. HPB (Oxford), 2006. 8(3): p. 211-5.
  31. Sener, S.F., et al., *Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database*. J Am Coll Surg, 1999. 189(1): p. 1-7.
  32. Barreto, S.G.S., P.J.; Shrikhande, S.V., *Tumors of the Pancreatic Body and Tail* World J Oncol, 2010. 1(2): p. 52-65.
  33. Rosewicz, S. und B. Wiedenmann, *Pancreatic carcinoma*. Lancet, 1997. 349(9050): p. 485-9.

34. Adler, G., et al., [*S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007*]. *Z Gastroenterol*, 2007. 45(6): p. 487-523.
35. Soriano, A., et al., *Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography*. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(3): p. 492-501.
36. Scheurer, U., *Pankreaskarzinom: Diagnostik*. *Ther Umsch*, 1996. 53(5): p. 377-86.
37. Steinberg, W., *The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen*. *Am J Gastroenterol*, 1990. 85(4): p. 350-5.
38. Zhang, S., et al., *Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(23): p. 3750-3.
39. Bipat, S., et al., *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. 29(4): p. 438-45.
40. Böhmig, M., et al., *Diagnose und Staging des Pankreaskarzinoms*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2001. 126(5): p. 113-6.
41. Lachter, J., et al., *FDG-PET/CT identifies a curable pancreatic cancer surgical tract metastasis after failure by other imaging modalities*. *Isr Med Assoc J*, 2008. 10(3): p. 243-4.
42. Shaib, Y., et al., *The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. Population-based study*. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(7): p. 1377-82.
43. Artinyan, A., et al., *The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival*. *HPB (Oxford)*, 2008. 10(5): p. 371-6.
44. Bramhall, S.R., et al., *Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study*. *Br J Surg*, 1995. 82(1): p. 111-5.
45. Shoup, M., et al., *Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?* *J Gastrointest Surg*, 2003. 7(8): p. 946-52; discussion 952.
46. Brennan, M.F., R.D. Moccia, und D. Klimstra, *Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. *Ann Surg*, 1996. 223(5): p. 506-11; discussion 511-2.
47. Lau, M.K., J.A. Davila, und Y.H. Shaib, *Incidence and survival of pancreatic head and body and tail cancers: a population-based study in the United States*. *Pancreas*, 2010. 39(4): p. 458-62.
48. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. *Br J Surg*, 2004. 91(5): p. 586-94.

49. Welsch, T., M.W. Buchler, und J. Schmidt, [*Surgery for pancreatic cancer*]. *Z Gastroenterol*, 2008. 46(12): p. 1393-403.
50. Friess, H., et al., *The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies*. *J Am Coll Surg*, 1998. 186(6): p. 675-82.
51. Kausch, W., *Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung*. *Beitr Klin Chir*, 1912. 79: p. 439-51.
52. Whipple, A.O., W.B. Parsons, und C.R. Mullins, *Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*. *Ann Surg*, 1935. 102(4): p. 763-79.
53. Watson, K., *Carcinoma of the Ampulla Vater: successful radical resection*. *Br J Surg*, 1944. 31: p. 368-77.
54. Traverso, L.W. und W.P. Longmire, Jr., *Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy*. *Surg Gynecol Obstet*, 1978. 146(6): p. 959-62.
55. Fry, W.J. und C.G. Child, 3rd, *Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis*. *Ann Surg*, 1965. 162(4): p. 543-9.
56. Sasson, A.R., et al., *En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile?* *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(2): p. 147-57; discussion 157-8.
57. Nakao, A., et al., *Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer*. *World J Surg*, 2006. 30(6): p. 976-82; discussion 983-4.
58. Glanemann, M., et al., *Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery?* *World J Surg Oncol*, 2008. 6: p. 123.
59. Denecke, T., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011. 34(5): p. 1058-64.
60. Gagandeep, S., et al., *Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation*. *Am J Surg*, 2006. 192(3): p. 330-5.
61. Appleby, L.H., *The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma*. *Cancer*, 1953. 6(4): p. 704-7.
62. Kimura, W., et al., *Appleby operation for carcinoma of the body and tail of the pancreas*. *Hepatogastroenterology*, 1997. 44(14): p. 387-93.
63. Hirano, S., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results*. *Ann Surg*, 2007. 246(1): p. 46-51.
64. Michalski, C.W., et al., *Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Br J Surg*, 2007. 94(3): p. 265-73.
65. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Surgery*, 2007. 141(5): p. 610-8.

66. Sahin, T.T., et al., *Prognostic implications of lymph node metastases in carcinoma of the body and tail of the pancreas*. *Pancreas*, 2011. 40(7): p. 1029-33.
67. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2007. 297(3): p. 267-77.
68. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2004. 350(12): p. 1200-10.
69. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. *J Clin Oncol*, 1997. 15(6): p. 2403-13.
70. Gudjonsson, B., E.M. Livstone, und H.M. Spiro, *Cancer of the pancreas: diagnostic accuracy and survival statistics*. *Cancer*, 1978. 42(5): p. 2494-506.
71. Gudjonsson, B., *Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point*. *J Clin Gastroenterol*, 2002. 35(2): p. 180-4.
72. Beger, H.G., et al., *Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts*. *World J Surg*, 2003. 27(10): p. 1075-84.
73. Garcea, G., et al., *Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature*. *JOP*, 2008. 9(2): p. 99-132.
74. Benassai, G., et al., *Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas*. *J Surg Oncol*, 2000. 73(4): p. 212-8.
75. Bassi, C., et al., *Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition*. *Surgery*, 2005. 138(1): p. 8-13.
76. Fabre, J.M., et al., *Surgery for left-sided pancreatic cancer*. *Br J Surg*, 1996. 83(8): p. 1065-70.
77. Li, D., et al., *Pancreatic cancer*. *Lancet*, 2004. 363(9414): p. 1049-57.
78. Sohn, T.A., et al., *Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators*. *J Gastrointest Surg*, 2000. 4(6): p. 567-79.
79. Wade, T.P., K.S. Virgo, und F.E. Johnson, *Distal pancreatectomy for cancer: results in U.S. Department of Veterans Affairs hospitals, 1987-1991*. *Pancreas*, 1995. 11(4): p. 341-4.
80. Warshaw, A.L. und C. Fernandez-del Castillo, *Pancreatic carcinoma*. *N Engl J Med*, 1992. 326(7): p. 455-65.
81. Watanapa, P. und R.C. Williamson, *Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades*. *Br J Surg*, 1992. 79(1): p. 8-20.
82. Sperti, C., C. Pasquali, und S. Pedrazzoli, *Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. *J Am Coll Surg*, 1997. 185(3): p. 255-9.

83. Christein, J.D., et al., *Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2005. 9(7): p. 922-7.
84. Moon, H.J., et al., *Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma*. Pancreas, 2006. 32(1): p. 37-43.
85. Goh, B.K., et al., *Outcome of distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma*. Dig Surg, 2008. 25(1): p. 32-8.
86. Goh, B.K., et al., *Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution*. Arch Surg, 2008. 143(10): p. 956-65.
87. Kleeff, J., et al., *Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases*. Ann Surg, 2007. 245(4): p. 573-82.
88. Kelly, K.J., et al., *Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality*. J Gastrointest Surg, 2011. 15(2): p. 250-9, discussion 259-61.
89. Santo, E., *Pancreatic cancer imaging: which method?* JOP, 2004. 5(4): p. 253-7.
90. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort*. Am J Epidemiol, 2008. 167(5): p. 586-97.
91. Locker, G.Y., et al., *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. J Clin Oncol, 2006. 24(33): p. 5313-27.
92. Shimada, K., et al., *Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail*. Surgery, 2006. 139(3): p. 288-95.
93. Fritz, S., et al., *Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Br J Surg, 2011. 98(1): p. 104-10.
94. Kosmahl, M., et al., *[Cystic pancreas tumors and their classification: features old and new]*. Pathologe, 2005. 26(1): p. 22-30.
95. Kitagami, H., et al., *Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical analysis of 115 patients from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society*. Pancreas, 2007. 35(1): p. 42-6.
96. Murakami, Y., et al., *Impact of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2009. 13(1): p. 85-92.
97. Yamamoto, J., et al., *Improved survival of left-sided pancreas cancer after surgery*. Jpn J Clin Oncol, 2010. 40(6): p. 530-6.
98. Sohn, T.A., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience*. Ann Surg, 2004. 239(6): p. 788-97; discussion 797-9.

99. Bartsch, D.K., et al., *Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance?* Surgery, 2000. 128(6): p. 958-66.
100. Kleine, M., et al., *Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours.* Br J Surg, 2012. 99(1): p. 88-94.
101. Lillemoe, K.D., et al., *Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients.* Ann Surg, 1999. 229(5): p. 693-8; discussion 698-700.
102. Fujita, T., et al., *Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas.* Pancreas, 2010. 39(1): p. e48-54.
103. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections.* Ann Surg Oncol, 2008. 15(6): p. 1651-60.
104. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer-are we there yet?* Histopathology, 2008. 52(7): p. 787-96.
105. Sperti, C., et al., *Ductal adenocarcinoma of the pancreas: clinicopathologic features and survival.* Tumori, 1993. 79(5): p. 325-30.
106. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg, 2009. 250(2): p. 187-96.
107. Dindo, D., N. Demartines, und P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. 240(2): p. 205-13.
108. Kamphues, C., et al., *Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients.* Ann Surg Oncol, 2012. 19(3): p. 856-63.
109. Tseng, W.H., R.J. Canter, und R.J. Bold, *Perioperative outcomes for open distal pancreatectomy: current benchmarks for comparison.* J Gastrointest Surg, 2011. 15(11): p. 2053-8.
110. Cheng, Q., et al., *Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy.* J Surg Res, 2007. 139(1): p. 22-9.
111. Wittekind, C.H., H.J. Meyer, und F. Bootz, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage.* Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2002.
112. Mayumi, T., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas.* Int J Pancreatol, 1997. 22(1): p. 15-21.
113. Wu, X., et al., *Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience.* Ann Surg Oncol, 2010. 17(5): p. 1359-66.
114. Schnelldorfer, T., et al., *Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few.* Ann Surg, 2008. 247(1): p. 191-202.

## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie/ Arteria
AHC	Arteria hepatica communis
AMS	Arteria mesenterica superior
ASA	American Society of Anesthesiologists
AZC	Azinuszellkarzinom
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
cm	Zentimeter
DA	duktales Adenokarzinom
EUS	Endosonographie
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ggf.	gegebenenfalls
hep.	Hepar/ Leber
IPMC	intradukal papillär-muzinöses Karzinom
ITS	Intensivstation
JÜR	Jahres Überlebensrate
KRH	Krankenhaus
LN	Lymphknoten
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MZC	muzinöses Zystadenokarzinom
NET	neuroendokriner Tumor
OP	Operation
PET	Positronen-Emissionstomographie
PF	Pfortader
TC	Truncus coeliacus
U	Unit
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vene/ Vena
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.: Lagebeziehungen des Pankreas .....	11
Abbildung 1.2.: Varianten der Pankreaslinksresektion .....	21
Abbildung 1.3.: Tumor im Pankreaskorpus mit Infiltration des Truncus coeliacus ....	22
Abbildung 1.4.: Anatomie nach <i>Appleby-Operation</i> .....	23
Abbildung 3.1.: Diagramm der eingeschlossenen Patienten .....	28
Abbildung 4.1.: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten .....	33
Abbildung 4.2.: Häufigkeiten der präoperativen tumorassoziierten Symptome.....	35
Abbildung 4.3.: Häufigkeiten der Vorerkrankungen .....	36
Abbildung 4.4.: Anzahl der durchgeführten apparativen Untersuchungen.....	39
Abbildung 4.5.: Anzahl der Operationen.....	40
Abbildung 4.6.: Resektionsausmaß der Pankreaslinksresektionen .....	40
Abbildung 4.7.: Angiographie bei Tumordinfiltration des Truncus coeliacus.....	44
Abbildung 4.8.: Angiographie nach Embolisation des Truncus coeliacus.....	44
Abbildung 4.9.: Operationssitus nach <i>Appleby-Operation</i> .....	45
Abbildung 4.10.: pathologische Diagnosen aller Pankreastumore.....	47
Abbildung 4.11.: Tumorlokalisierung im Pankreas.....	47
Abbildung 4.12.: T-Stadium .....	48
Abbildung 4.13.: N-Stadium.....	49
Abbildung 4.14.: LN-Ratio.....	49
Abbildung 4.15.: Verteilung der positiven regionären Lymphknoten.....	49
Abbildung 4.16.: M-Stadium .....	50
Abbildung 4.17.: Tumorgrading .....	51
Abbildung 4.18.: UICC-Stadium.....	52
Abbildung 4.19.: Radikalität der Pankreasresektionen .....	52
Abbildung 4.20.: Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs.....	63
Abbildung 4.21.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Pathologie .....	64
Abbildung 4.22.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des CA 19-9 Wertes .....	68
Abbildung 4.23.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der TumorgroÙe.....	69
Abbildung 4.24.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorausdehnung .....	70
Abbildung 4.25.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der LN-ratio.....	71
Abbildung 4.26.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lebermetastasen.....	72
Abbildung 4.27.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des histologischen Grading .....	73
Abbildung 4.28.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des UICC-Stadium.....	74
Abbildung 4.29.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Lymphgefäßinvasion .....	75
Abbildung 4.30.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Operationsdauer.....	76
Abbildung 4.31.: Überlebenszeit in Abhängigkeit ITS-Aufenthalts.....	77
Abbildung 4.32.: Überlebenszeit in Abhängigkeit des Krankenhausaufenthalts .....	78
Abbildung 4.33.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der adjuvanten Chemotherapie ...	79

### 7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1.: Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit des BMI .....	34
Tabelle 4.2.: Symptombdauer nach Tumorlokalisierung .....	35
Tabelle 4.3.: Komplikationen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen .....	37
Tabelle 4.4.: Komplikationen in Abhängigkeit von abdominellen Voroperationen.....	38
Tabelle 4.5.: präoperative CA 19-9 Werte nach Pathologie .....	40
Tabelle 4.6.: Verteilung der zusätzlich resezierten Organe .....	42
Tabelle 4.7.: Patienten mit Gefäßresektionen.....	43
Tabelle 4.8.: Operationsdauer nach operativem Eingriff.....	45
Tabelle 4.9.: Blutverlust nach operativem Eingriff.....	46
Tabelle 4.10.: Verteilung der positiven regionären Lymphknoten .....	50
Tabelle 4.11.: Postoperative Komplikationen nach Häufigkeit.....	54
Tabelle 4.12.: Postoperative Komplikationen nach Grad der Komplikation .....	54
Tabelle 4.13.: Postoperative Mortalität .....	56
Tabelle 4.14.: Intensivstationsverweildauer nach Komplikationen.....	56
Tabelle 4.15.: Krankenhausverweildauer nach Komplikationen .....	57
Tabelle 4.16.: verwendete zytostatische Substanzen bei Chemotherapie.....	58
Tabelle 4.17.: Patientenmerkmale nach Resektionsgruppe .....	59
Tabelle 4.18.: Tumormerkmale nach Resektionsgruppe .....	61
Tabelle 4.19.: Therapiemerkmale nach Resektionsgruppe .....	62
Tabelle 4.20.: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Pathologie .....	64
Tabelle 4.21.: Univariate Analyse der Patientenmerkmale .....	65
Tabelle 4.22.: Univariate Analyse der Tumormerkmale.....	67
Tabelle 4.23.: Univariate Analyse der Therapiemerkmale .....	68
Tabelle 4.24.: Multivariate Analyse .....	79
Tabelle 5.1.: Multiviszzerale Resektionen in der Literatur .....	95
Tabelle 5.2.: Ergebnisse aktueller Studien mit linksseitigem Pankreaskarzinom.....	98
Tabelle 7.1.: Stadieneinteilung Pankreaskarzinom.....	110
Tabelle 7.2.: Klassifikation postoperativer Komplikationen.....	111
Tabelle 7.3.: wegweisende Operationen der Pankreaschirurgie.....	114

## 7.4. Klassifikationssysteme

### 7.4.1. TNM Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Die Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms erfolgte bei den in dieser Arbeit vorliegenden Daten anhand der TNM-Klassifizierung der *Union internationale contre le cancer* (UICC) in der 7. Auflage von 2010 [27]. Seit der aktuellen Auflage gilt die folgende Klassifikation auch für die Neuroendokrinen Tumore des Pankreas [27, 28].

#### Primärtumor (T):

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Primärtumor in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich jenseits des Pankreas ins Duodenum, Ductus choledochus, und/ oder peripankreatisches Gewebe aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

#### Regionäre Lymphknoten (N):

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

Anmerkung: regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten für N0/N1-Zuordnung gefordert.

#### Fernmetastasierung (M):

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Grading (G):

- G1 gut bzw. hoch differenziertes Gewebe
- G2 mäßig differenziertes Gewebe
- G3 schlecht bzw. niedrig differenziertes Gewebe

Diese TNM- Kriterien finden Verwendung zur Einteilung der Tumorerkrankung in verschiedene Stadien:

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I a	T1	N0	M0
I b	T2	N0	M0
II a	T3	N0	M0
II b	T1-3	N1	M0
III	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

**Tabelle 7.1.:** Stadieneinteilung Pankreaskarzinom

Nach einer Operation ist es von entscheidender Bedeutung, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Hierzu wird der Operationserfolg wie folgt beschrieben:

Residualtumor – Resttumor nach Operation (R):

- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- R2 Sichtbarer Residualtumor

### 7.4.2. Postoperative Komplikationen

Zur Klassifikation von postoperativen Komplikationen wird in dieser Arbeit die Einteilung nach Dindo und Clavien [106, 107] verwendet:

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit zur medikamentösen Behandlung oder für chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen. Erlaubte Therapien sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Dieser Grad schließt auch Wundinfektionen ein, die am Krankenbett geöffnet werden.
II	Erfordert pharmakologische Behandlung mit anderen Arzneimitteln als unter Grad I- Komplikation erlaubt. Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung sind eingeschlossen.
III	Erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
IIIa	wie Grad III jedoch ohne Allgemeinanästhesie
IIIb	wie Grad III jedoch mit Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikation (einschließlich Komplikation des zentralen Nervensystems), die eine Intensivüberwachung („intermediate care“) oder Behandlung auf der Intensivstation erfordern.
IVa	Dysfunktion eines Organs (einschl. Dialyse)
IVb	Multiorgandysfunktion
V	Tod des Patienten

**Tabelle 7.2.:** Klassifikation postoperativer Komplikationen

## 7.5. Datenerfassung

Folgende Patientendaten wurden in der *Pankreaton*-Datenbank erfasst:

### Stammdaten

- Vorname, Nachname, Geburtsdatum, Alter zum Operationsdatum, Geschlecht, Anschrift
- Hauptdiagnose, Hauptoperation, OP-Datum, Dauer des stationären Aufenthalts, Patient verstorben

- Daten über den Hausarzt, Daten über die Einweisung

### Präoperative Daten

- positive Familienanamnese, Anamnese für Nikotin oder Alkohol
- klinische Symptome, Gewicht, Größe
- Beginn und Art der der ersten Symptome, Zufallsbefund
- Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Pankreatitis, Cholezystolithiasis, kardial, pulmonal, Malignome, Hypertonus, anderes)
- Vorbehandlung (ERCP, Papillotomie, Stenteinlage, PTCD, anderes)
- Voroperation, Art der Operation
- durchgeführte Diagnostik (Endoskopie/ ERCP, Endosonographie, FDG-PET, CT- Abdomen, MRT/ MRCP- Abdomen)
- Laborbefunde der präoperativen Tage im Verlauf
- Tumormarker präoperativ (CEA, AFP, CA125, CA19-9)
- präoperative Medikation (Antidiabetika, Schmerzmedikation)

### operative Details

- OP-Datum, Operateur, Dauer der Operation von Hautschnitt bis Hautnaht
- Blutverlust, intraoperative Transfusionen, intraoperative Antibiothikaprophylaxe
- intraoperative Komplikationen (Blutung, Verletzung von Nachbarorganen, Hypotonie, Schock, Herzinfarkt, Lungenembolie, Herzrhythmusstörungen, Beatmungszwischenfall Asystolie, Exitus)
- Tumorlokalisierung sowie Tumorgöße
- Infiltration in Nachbargewebe, makroskopisch malignomsuspekte Lymphome mit Lokalistaion
- Fernmetastasen mit Lokalisation
- Schnellschnitt benigne oder maligne
- Radikalität des Eingriffs, Lokalisation des Resttumors
- Art des Eingiffs
- Pankreasanastomose sowie eingelegte Drainagen

### postoperativer Verlauf

- chirurgische Komplikationen inklusive Beginn an welchem postoperativen Tag (Anastomoseninsuffizienz, Pankreasfistel, Nachblutung, Abzeß, Peritonitis, Pankreatitis, sekundäre Wundheilungsstörung, anderes)
- Relaparatomie, perioperative Letalität

## 7. Anhang

---

- allgemeine Komplikationen ( Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pulmonale Insuffizienz, Pneumonie, Lungenarterienembolie, Pleuraerguß, thrombose, Apoplex, Durchgangssyndrom, Harnwegsinfekt, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen, anderes)
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, dortige Transfusionsgabe, Angaben über den Kostaufbau
- Fördermengen der liegenden Drainagen (Schlingendrainage, Pankreasgangdrainager, Easy Flow, Gallengangsdrainage)

### Pathologie

- benigne/ maligne
- genauer Befund der pathologischen Untersuchung
- Lyngoangiosis carcinomatosa, Pancreaticolithiasis
- UICC-, TNM-Klassifikation
- Tumordurchmesser, Anzahl untersuchter sowie tumorfreier Lymphknoten

### Onkologie/ Nachuntersuchung

- Vor-/ Nachbehandlung (Chemotherapie, Bestrahlung, Rasiochemotherapie)
- Patient verstorben
- besteht ein Rezidiv, falls ja wieviele Monate postoperativ
- waren postoperative Nachbehandlungen erforderlich
- Angaben über den aktuellen Allgemeinzustand

## 7.6. Geschichte der Pankreaschirurgie

Tabelle 7.3. zeigt die wegweisenden Operationen an der Bauchspeicheldrüse der letzten 150 Jahre.

Jahr	Chirurg	Ort	Operation
1844	F. W. Wandersleben	Stromberg, Deutschland	Perkutane Drainage einer Pankreaszyste
1882	F. Trendelenburg	Bonn, Deutschland	Distale Pankreatektomie
1885	T. Billroth	Wien, Österreich	Zentrale Pankreatektomie
1894	D. Biondi	Cagliari, Italien	Duodenum erhaltende, nicht- anatomische Pankreas- kopfresektion
1898	A. Codivilla	Imola, Italien	nicht- anatomische Pankreatikoduodenektomie
1909	W. C. E. Kausch	Berlin, Deutschland	Partielle Duodenopankreatektomie
1927	G. Gordon-Taylor	London, England	Subtotale Pankreatektomie mit Pfortaderresektion
1937	A. Brunschwig	Chicago, USA	Anatomische Pylorus- erhaltende Pankreatiko- duodenektomie
1934	A. O. Whipple	New York, USA	Partielle Duodenopankreatektomie
1942	E. W. Rockey	Portland, USA	Totale Pankreatektomie
1951	W. P. Longmire	Los Angeles, USA	Kaudale Pankreatektomie mit Pankreatojejunostomie
1958	C. P. Puestow and W. J. Gillesby	Chicago, USA	Kaudale Pankreatektomie mit Seit- Seit Pankreato- jejunostomie

**Tabelle 7.3.:** wegweisende Operationen der Pankreaschirurgie  
(modifiziert nach [114])

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonas Raakow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Chirurgische Therapieverfahren bei malignen Pankreasschwanztumoren – Analyse klinisch-pathologischer Prognosefaktoren*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 26. März 2013

Jonas Raakow

## **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn PD Dr. med. Marcus Bahra für seine permanente Unterstützung, Motivation und Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit. Für die zeitaufwändige Begleitung und den fachlichen Rat gilt ihm mein besonderer Dank.

Prof. Dr. med. P. Neuhaus danke ich für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas und das Verständnis, dieses neben dem klinischen Alltag an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité unter seiner Leitung auszuarbeiten.

Bedanken möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner gesamten Familie. Zuallererst bedanke ich mich bei meiner Frau Rebecca, ohne deren tägliche Liebe, Zuwendung und Ermutigung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Auch meinen Eltern danke ich sehr. Sie haben mir nicht nur das Medizinstudium ermöglicht, sondern auch meinen privaten und beruflichen Weg stets mit Unterstützung und Verständnis begleitet.

Meinen Geschwistern Jakob und Johanna danke ich sehr für die stetige Ermunterung und Ablenkung, wann immer ich sie gebraucht habe.

Auch meinen Schwiegereltern sei gedankt, die durch die Zurverfügungstellung ihres schönen Gartens einen wesentlichen Schritt zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Großer Dank gilt auch meinem Cousin Jan Retzlaff für die Anfertigung der Zeichnungen.